

FACULTÉ MIXTE DE MEDECINE & DE PHARMACIE
DE LYON

ANNÉE 1966 - N° 122

EVOLUTION DE 109 HÉPATITES INFANTILES OBSERVÉES EN 9 ANS (1957 A 1966)

THÈSE

PRÉSENTÉE

A LA FACULTÉ MIXTE DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE

DE LYON

ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE 29 JUIN 1966

POUR OBTENIR LE GRADE DE DOCTEUR EN MÉDECINE

par

CHEYNET Geneviève

Née le 12 Décembre 1938 à ANNECY (Haute-Savoie)

FACULTÉ MIXTE DE MEDECINE & DE PHARMACIE
DE LYON

ANNÉE 1966 - N° 122

EVOLUTION DE 109 HÉPATITES INFANTILES OBSERVÉES EN 9 ANS (1957 A 1966)

THÈSE

PRÉSENTÉE

A LA FACULTÉ MIXTE DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE

DE LYON

ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE 29 JUIN 1966

POUR OBTENIR LE GRADE DE DOCTEUR EN MÉDECINE

par

CHEYNET Geneviève

Née le 12 Décembre 1938 à ANNECY (Haute-Savoie)

FACULTE MIXTE DE MEDECINE
ET DE PHARMACIE DE LYON

PERSONNEL DE LA FACULTE

Doyens Honoraires : M. J. LEPINE - Membre de l'Institut
M. H. HERMANN - Correspondant de l'Institut

Doyen : M. J. F. CIER

Assesseurs : MM. M. LEVRAT
DORCHE

PROFESSEURS HONORAIRES

MM. PATEL, LEPINE, TRILLAT, MOURIQUAND, GARIN, GATE, MARTIN, GABRIELLE, SANTY, DUCLOS, GUILLEMINET
HERMANN, ROCHET, POLLOSSON, ENSELME, WERTHEIMER, SARROUY.

PROFESSEURS

MM. CIBERT	Clinique Urologique
PONTHUS (détaché à Beyrouth)	Physique biologique
DECHAUME	Clinique Neuro-psychiatrique et d'Hygiène mentale
CHAMBON	Chimie organique et toxicologie
PAUPERT-RAVAULT	Clinique médicale B
FROMENT	Clinique et prophylaxie cardio-vasculaires
CROIZAT	Clinique médicale C
MALLET-GUY	Clinique chirurgicale A
REVOL	Pharmacie galénique
PIGEAUD	Clinique Obstétricale
BOURRET	Médecine du travail
LEVRAT	Clinique médicale A
SOHIER	Hygiène et action sanitaire et sociale
NETIEN	Botanique et cryptogamie
BERTRAND	Clinique chirurgicale C
BADINAND	Chimie analytique pharmaceutique
DREVN	Pharmacie chimique et pharmacologie
ROCHE	Médecine légale et déontologie
COUDERT	Parasitologie et pathologie exotique
MOUNIER-KUHN	Clinique d'Oto-rhino-laryngologie et d'audio-phonologie
PAUFIQUE	Clinique ophtalmologique
THIERS	Clinique de dermatologie, syphiligraphie et allergologie
BRUN	Clinique de pneumo-physiologie
CREYSSEL	Clinique chirurgicale orthopédique et traumatologique
DARGENT	Clinique carcinologique
GUICHARD	Anatomie pathologique
GIRARD Paul	Pathologie générale et expérimentale
LATARJET	Anatomie
PEYCELON	Pathologie chirurgicale
GIRARD Marcel	Clinique médicale D
VACHON	Pathologie médicale
GALY	Physio-pathologie des voies respiratoires
PAPILLON	Radiologie
JEUNE	Clinique médicale Infantile et Hygiène du 1er âge
GONIN	Thérapeutique
MONNET	Clinique médicale infantile B
BANSSILLON	Physiologie et pathologie obstétricales
CHATONNET	Physiologie B
GUINET	Clinique endocrinologique
TRILLAT	Clinique de chirurgie orthopédique
FREIDEL	Clinique stomatologique
MARION Joseph	Clinique de chirurgie et d'orthopédie infantiles
DORCHE	Matière médicale et législation pharmaceutique
DUMONT Louis	Histologie et embryologie
PERROT	Chimie
CIER J. F.	Physiologie A

MM. PERRIN J.	Thérapeutique chirurgicale et chirurgie opératoire
MICHAUD Pierre	Clinique de chirurgie cardiaque
MATHIEU	Clinique gynécologique
FAUCON	Biologie médicale et pharmacodynamie
BERTOYE	Clinique des maladies infectieuses
VIGNON	Hydrologie thérapeutique, climatologie et écologie sociale
CIER André	Pharmacodynamie
VINCENT D.	Biochimie appliquée
X.....	Chimie biologique et médicale
X.....	Bactériologie
X.....	Pathologie chirurgicale

PROFESSEURS A TITRE PERSONNEL

MM. BERGER	Physique nucléaire appliquée à la médecine
MANSUY	Neuro-chirurgie
COLLET	Chimie générale et pharmaceutique
LACROIX	Hygiène et climatologie
LIARAS	Clinique chirurgicale propédeutique
LECUIRE	Neuro-chirurgie
REVOL	Hématologie
GOINARD	Clinique Thérapeutique chirurgicale et chirurgie expérimentale
PONT Maurice	Médecine générale
TRAEGER	Pathologie métabolique et rénale

PROFESSEURS SANS CHAIRE

MM. ROMAN	Parasitologie
FEROLDI	Anatomie pathologique
MORET	Physique biologique
ODDOUX	Botanique et cryptogamie
de SOLLIERS	Chimie analytique
DESPIERRES	Médecine générale
GARIN	Parasitologie
TOLOT	Médecine du travail
THIVOLET	Hygiène

MAITRES DE CONFERENCES-AGREGES TITULAIRES

MM. CREYSSSEL Roger	Chimie biologique
PINET	Electro-radiologie
GUYOTAT	Neuro-psychiatrie
DESCOTES	Chirurgie générale
JOUVET	Pathologie expérimentale
PEYRIN	Physique biologique
TOMMASI	Anatomie pathologique
BUFFARD	Electro-radiologie
LEJEUNE	Médecine générale et thérapeutique
de MOURGUES F.	Stomatologie
NAUSSAC	Maladies infectieuses
REBOUILLAT	Chirurgie générale
ROMAGNY	Pédiatrie
DELAHAYE	Médecine générale
DELEUZE	Anesthésiologie
GIRAUD	Electro-radiologie diagnostic et thérapeutique
MICHEL	Anesthésiologie
FRANCOIS	Pédiatrie et Puériculture
MICHOULIER	Chirurgie générale
COLOMB	Dermatologie
LAMBERT	Médecine générale
FRIES	Médecine générale
GILLY	Pédiatrie
ROBERT	Médecine générale
BOUCHET	Anatomie
BETHENOD	Pédiatrie
GERMAIN	Immunologie, sérologie, hématologie
KALB	Pneumo-phthisiologie
LARBRE	Pédiatrie
SOUSTELLE	Chirurgie générale

MM. VIALA	Médecine générale
VINCENT	Bactériologie, parasitologie, virologie
GIROD	Histologie et embryologie
GRAS	Chimie biologique
MALLEIN	Chimie analytique
COLIN	Médecine légale
BERTRAND	Chimie biologique
MARET	Chirurgie générale
VIALLIER-RAYNARD	Bactériologie
CHOLLAT	Electro-radiologie
FLEURETTE	Bactériologie

MAITRES DE CONFERENCES-AGREGES STAGIAIRES

MM. FAVRE-GILLY	Hématologie
RIFFAT	Hygiène
FLANDROIS	Physiologie
ROLLET	Pharmacie galénique
BIZOLON	Physique

AGREGES EN EXERCICE

MM. MARION Pierre	Chirurgie générale
BONAMOUR	Ophtalmologie
de MOURGUES Georges	Chirurgie générale
DEVIC	Médecine générale
DUMONT Martial	Obstétrique
DURAND	Urologie
FRANCILLON	Chirurgie générale
SAUBIER	Chirurgie générale
SCHOTT	Neuro-Psychiatrie
ALLEGRE	Neuro-chirurgie
CHASSARD	Electro-radiologie
FAYSSE	Orthopédie
GAILLARD	Oto-rhino-laryngologie
GARDE	Médecine générale
HUGONNIER	Ophtalmologie
MORNEX	Médecine générale
MOUNIER-KUHN Alain	Chirurgie générale
NORMAND	Médecine générale
PERRIN André	Médecine générale
DUMAS	Stomatologie
GARMIER	Obstétrique
NOEL	Médecine générale
SCHNEPP	Orthopédie
NOTTER	Gynécologie obstétricale

EXAMINATEURS DE LA THESE

PRESIDENT : M. le Professeur Ch. GARIN

ASSESSEURS : MM. P. MONNET
R. FRANCOIS
F. LARBRE



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41553403_0013

A NOTRE PRESIDENT DE THESE

Monsieur le Professeur Ch. GARIN

Il nous a accordé le grand honneur d'accepter la présidence de cette thèse. Nous l'en remercions sincèrement.

Qu'il nous soit aussi permis de lui témoigner ici la gratitude de notre famille qui, dans les moments graves, eut si souvent recours à ses hautes qualités d'homme et de médecin.

Elle sait qu'elle lui doit beaucoup et elle est heureuse de pouvoir lui dire qu'au cours de ces nombreuses années, sa reconnaissance s'est doublée d'une profonde amitié.

A NOS JUGES

Monsieur le Professeur P. MONNET

Nous le remercions de l'honneur qu'il nous a fait en acceptant de siéger dans notre jury.

Pour l'accueil bienveillant qu'il nous a réservé à cette occasion, et pour la qualité de son enseignement dont nous avons pu bénéficier de nombreuses fois, qu'il soit assuré, avec notre profond respect, de notre reconnaissance.

Monsieur le Professeur Agrégé R. FRANCOIS

Il a bien voulu nous recevoir dans son service pour nous enseigner les bases de la pédiatrie, et il nous a confié le sujet de cette thèse.

Nous avons pu admirer ses qualités de clinicien, d'enseignant, et son sens aigu de l'humain, nous inculquant à tous que le bien-être d'un petit malade doit être respecté dans ses moindres détails.

Nous le remercions pour tout ce qu'il nous a appris, et le prions de croire à notre profonde gratitude.

Monsieur le Professeur Agrégé F. LARBRE

Bien que nous n'ayons pas été directement une de ses élèves, nous avons pu à maintes reprises profiter de son enseignement, qu'il veille à toujours rendre clair, logique et rigoureux.

Nous sommes heureuse de le compter aujourd'hui parmi nos juges et nous l'en remercions.

A Madame le Docteur H. PELLET

Assistant Chef de Clinique à la Faculté

Nous lui devons l'essentiel de cette thèse. Ne ménageant ni son temps, ni ses conseils, et malgré de nombreuses occupations, elle nous a toujours réservé un accueil réconfortant, et nous a patiemment guidée dans ce travail. Nous lui adressons de sincères remerciements, et la prions de croire à notre affectueuse gratitude.

A NOS MAITRES DE L'HOPITAL SAINT-JOSEPH

Monsieur le Docteur BOUVIER

Monsieur le Docteur CHAPUY

Monsieur le Docteur CHAUVIRE

Monsieur le Docteur LYONNET

Monsieur le Docteur PARTHIOT

Monsieur le Docteur POUZET

Monsieur le Docteur SAVOYE

A MON MARI ET MES ENFANTS

A MES PARENTS

A MES BEAUX-PARENTS

A TOUS LES MIENS

ET A MES AMIS

INTRODUCTION

La bibliographie -déjà abondante en ce qui concerne l'hépatite virale- s'accorde à préciser les caractères cliniques, biologiques, anatomiques de cette affection, mais incertitudes et divergences d'opinions planent encore sur de nombreux points : les études virologiques, sérologiques et thérapeutiques en particulier se heurtent à de multiples inconnues.

Sur son caractère évolutif même, les avis divergent encore, plus ou moins optimistes : maladie essentiellement bénigne pour les uns, pour les autres évolution lourdement grevée par la possibilité de cirrhoses. De nombreuses études, faites surtout chez l'adulte, étayaient ces différentes opinions.

Or c'est chez l'enfant que la maladie semble la plus répandue (65 % du total des cas selon une statistique de BARONDS). Il apparaît donc important de connaître chez lui les modes évolutifs de cette affection.

Nous envisagerons brièvement les données virologiques, histologiques et biologiques telles qu'elles sont actuellement définies ; et nous tenterons de préciser à la lumière de nos observations l'évolution immédiate et lointaine de l'hépatite chez l'enfant et ses critères de gravité.

Un point -bien controversé et bien hypothétique encore- retiendra notre attention : celui des différentes possibilités thérapeutiques et de l'intérêt du traitement cortisonique.

Notre travail est fondé sur l'étude de 109 observations recueillies dans les archives du Professeur BERNHEIM et dans le service du Professeur Agrégé FRANCOIS au cours des années 1958 à 1966. Il concerne uniquement de grands enfants de 2 ans à 16 ans, éliminant ainsi les hépatites du nourrisson.

VIROLOGIE

La notion d'hépatite d'origine virale, relativement récente, a été confirmée à l'occasion des épidémies massives qui sévirent pendant la dernière guerre mondiale. Les travaux de HAVENS, NEEFE, STOKES, et FINDLAY démontrent de façon irréfutable l'origine virale de la maladie, soupçonnée depuis longtemps par certains (CHABROL en particulier).

Bien plus, il a pu être établi que l'on devait distinguer deux affections, très voisines, mais distinctes en matière de virologie :

- hépatite spontanée due au virus A ou IH
- hépatite d'inoculation due au virus B ou SH.

Quoique cette affirmation bien classique soit actuellement remise en doute, chacun des deux virus paraissant en fait capable de provoquer les deux hépatites (TAYLOR et coll., SOHIER).

Il semble même que de très nombreux virus puissent être incriminés ; ils seraient parmi les plus petits virus connus et, très résistants, ils diffusent rapidement dans la nature.

Mais les méthodes sérologiques (réaction d'hémmagglutination en particulier) sont encore à l'étude et n'ont pas trouvé de réaction spécifique utilisable en clinique.

Quoiqu'il en soit les circonstances étiologiques permettent de distinguer deux maladies :

1/ L'hépatite spontanée ou épidémique - que les anglo-saxons dénomment maladie de BOTKIN : elle est due au virus A, se développe sous forme de petites épidémies ou sporadiquement, et son maximum de fréquence s'enregistre en été et en automne. L'incubation dure de 15 à 45 jours.

L'homme en serait l'unique réservoir ; la contamination se fait de façon probablement exclusive par voie digestive : eau, lait, crudités, fruits, coquillages, objets souillés par les matières fécales.

L'immunité conférée par la maladie est solide, mais peut-être pas définitive.

2/ L'hépatite d'inoculation ou hépatite sérique due au virus B survient à l'occasion d'une injection de sang ou de plasma à partir de sujets porteurs de germes, ou lors d'une injection d'un produit quelconque par un matériel souillé. Ce virus très résistant et ne pouvant être transmis que d'homme à homme, est présent dans le sang pendant l'incubation -qui est longue : 60 à 160 jours- et pourrait persister après la maladie pendant plusieurs années.

L'immunité acquise est précaire et brève et il n'existe pas d'immunité croisée avec la forme épidémique.

Les aspects cliniques sont très semblables -en dehors de la longueur d'incubation- et il n'y a aucun moyen certain pour distinguer l'une ou l'autre forme. Seules les circonstances étiologiques permettent de soupçonner fortement l'un ou l'autre processus : la notion de cas d'hépatites dans l'entourage du malade, l'absence d'injections dans les mois précédents en imposeront pour une hépatite épidémique ; tandis que l'enfant qui a eu quelques semaines auparavant un prélèvement de sang, une injection ou un vaccin sera plus suspect d'hépatite sérique.

Hormis le cas du nouveau-né à qui l'hépatite B peut être transmise par sa mère, on peut penser que l'hépatite sérique est beaucoup plus rare chez l'enfant que chez l'adulte. Ainsi N.M. GREENSTEIN ne trouve que 0,4 % d'hépatite sérique chez l'enfant de moins de 10 ans, contre 7 % chez l'adulte. Au Centre de Transfusion de Lyon on estime à 0,53 % le risque de transmission d'hépatite par le sang (L. REVOL).

Tout comme les caractères cliniques, les critères biologiques et histologiques sont les mêmes pour les 2 formes d'hépatite, si bien que l'on peut les grouper sous le même terme général d'hépatite et ce sont ces données anatomo-pathologiques telles qu'elles sont actuellement connues que nous allons maintenant résumer.

LES LESIONS HISTOLOGIQUES

Du point de vue histologique, la lésion fondamentale est une clarification cellulaire diffuse des hépatocytes à prédominance centro-lobulaire (ALBOT) -lésion précoce et réversible où la cellule garde une certaine valeur fonctionnelle.

Plus tardivement -ou même d'emblée, et cela d'autant plus facilement que l'atteinte aura été importante- cette clarification peut évoluer vers une nécrose acidophile. Cette lésion est définitive et de son étendue vont dépendre, en grande partie, l'évolution ultérieure et le pronostic de l'affection.

C'est ainsi que l'on pourra, parallèlement à la clinique schématiser plusieurs sortes d'atteintes hépatiques :

I - La forme est bénigne

-et cela dans la majorité des cas- quand la nécrose est isolée, banale, ne modifiant pas l'architecture lobulaire. Parallèlement à cette nécrose, on observe une régénération intense des hépatocytes.

Les lésions mésenchymateuses sont essentiellement des lésions inflammatoires avec oedème, au niveau de l'espace-porte mais aussi des sinusoides et autour des veinules centrales :

- Espace-porte avec importante infiltration de cellules inflammatoires polymorphes (histiocytes, lymphocytes, macrocytes) et quelques canaux biliaires néoformés.

- Sinusoides dont les cellules de KUPFFER sont augmentées en nombre et en volume, et comportant de minuscules foyers inflammatoires au contact des cellules nécrosées du lobule, et chargées de les résorber.

- Région centro-lobulaire congestive dont le tissu conjonctif est hyperplasié autour d'une veinule dilatée.

L'évolution en est simple : la régénération s'intensifie dans un tissu dont l'architecture n'est que peu modifiée. Les débris cellulaires sont phagocytés par les macrophages tandis que les phénomènes inflammatoires régressent (la por-tite, elle, persiste plus longtemps). Ainsi la restitution ad integrum est la règle.

II - A l'opposé sont les formes graves :

(hépatite fulminante, ictère grave de ROKITANSKY) elles sont rares. La nécrose y est massive, affectant des territoires très étendus, d'où toute ordonnance trabéculaire a disparu. Le foie est en état d'atrophie aiguë.

A un degré moindre, c'est l'hépatite subaiguë. En effet malgré les essais d'une régénération volontiers exubérante, le vide laissé par la nécrose est comblé par un tissu granulomateux inflammatoire (point d'appel à la sclérose) : réaction kuppferienne nette, granulome portal très développé, hyperplasie de la charpente réticulinienne, et prolifération de toutes les cellules inflammatoires.

Ces lésions anatomiques évoluent lentement rendant le pronostic difficile :

- soit évolution favorable avec guérison en un temps plus ou moins long du tissu hépatique.
- soit acheminement vers la cirrhose.

III - L'évolution vers la sclérose et la cirrhose

Qu'elle soit secondaire au granulome portal, à la nécrose, ou qu'elle soit de nature péri-cholangitique, la sclérose peut être la conséquence de toute hépatite.

- sous forme de petites cicatrices étoilées banales et sans conséquences.
- sous forme d'une sclérose d'évolution variable :
 - a) qui peut rester stationnaire, sans modification fonctionnelle du parenchyme.
 - b) ou évoluer vers la cirrhose : c'est alors une sclérose active qui, associée à une régénération anarchique, provoque des modifications vasculaires et architecturales et de nouveaux foyers de nécrose ; ceux-ci appellent à leur tour la régénération et la sclérose. Ainsi s'amorce un véritable cercle vicieux où s'associent des phénomènes dégénératifs, prolifératifs, et cicatriciels.

On a pu parler de sclérose et même de cirrhose réversible (observations de GIRAUD, CAZAL, SMETANA, et beaucoup d'autres).

En réalité ces notions doivent être reconsidérées à la lumière de certains faits :

- 1/ Les colorations font apparaître des tissus d'allure scléreuse avec oedème important qui se sont rétractés, par la suite, ou qui auraient plutôt des caractères physico-chimiques de réversibilité du précol-lagène.
- 2/ Il convient de rappeler aussi que la sclérose en elle-même ne suffit pas à créer une cirrhose et que celle-ci est définie par l'association de 3 critères :
 - atteinte cellulaire,
 - atteinte mésenchymateuse qui bouleverse l'architecture du lobule,
 - nodules de régénération.
- 3/ Les données fournies par la microscopie électronique (travaux de TURPIN et Coll.) iraient même plus loin, et la prétendue sclérose réversible serait faite en grande partie de débris cellulaires.

Tous les stades présclérose- sclérose d'une part, et sclérose pure -cirrhose peuvent se voir ; leur délimitation est souvent difficile pour l'histologiste. Seule souvent l'évolution permet d'affirmer avec certitude le diagnostic.

IV - Nous avons vu les formes extrêmes, tous les stades intermédiaires peuvent se voir (formes prolongées, formes compliquées de phénomènes de cholestase, formes à rechute etc...).

LES MODIFICATIONS BIOLOGIQUES

Elles peuvent être groupées sous quatre rubriques :

- syndrome de rétention biliaire
- syndrome de cytolyse
- syndrome d'insuffisance hépato-cellulaire
- syndrome inflammatoire.

I - LE SYNDROME DE RETENTION BILIAIRE

Il est caractérisé par l'hyperbilirubinémie, elle est mixte, faite de bilirubine libre mais surtout conjuguée, et son taux maximum est atteint pendant la première ou deuxième semaine de l'ictère.

Parallèlement à la rétention sanguine on trouve des sels et des pigments biliaires dans les urines (et ils existeraient avant l'ictère).

Les autres éléments de ce syndrome sont moins nets et inconstants :

- augmentation des lipides totaux
- abaissement du cholestérol total
- légère augmentation des phosphatases alcalines.

II - LE SYNDROME DE CYTOLYSE

Il est le plus précoce et serait même maximum plusieurs jours avant l'ictère. On le recherche par le dosage des transaminases sériques :

- transaminase glutamino-oxalacétique SGOT
- transaminase glutamino-pyruvique SGPT

Leur augmentation est constante quoique variable dans son importance. La transaminasémie dépasse souvent 1 000 unités, reflet de l'importance de la nécrose. Elle

porte plus sur les SGPT de sorte que le rapport $\frac{\text{SGOT}}{\text{SGPT}}$, normalement égal à 1, est abaissé.

L'augmentation des transaminases oxalacétiques et surtout pyruviques constitue, pour la quasi unanimité des auteurs, le meilleur test de diagnostic, spécifique de l'hépatite virale aiguë et une nouvelle montée de leur taux ou une persistance d'un taux élevé signe une rechute ou une évolution des lésions de cytolyse.

Les autres activités enzymatiques du sérum ne sont pas toujours mesurées en pratique courante. Elles montreraient une évolution semblable à l'activité transaminasique, portant sur :

- Aldolase
- I phospho-fructo-aldolase
- Déshydrogénase isocitrique
- Ornithine-carbamyl-transférase (et celle-ci serait plus sensible et plus spécifique que les transaminases.

L'augmentation du fer sérique est constante, atteignant en général 200 mg par litre.

La cytolyse se manifeste encore par d'autres signes biologiques qui n'ont pas à l'heure actuelle un intérêt diagnostique ou pronostique particulier, ou de dosage délicat :

- élévation du taux sérique de la vit. B 12 par libération hépatique
- élévation de la polypeptidémie
- élévation de l'amino-acidémie
- élévation de l'ammoniémie surtout dans les formes graves.

où la cytolyse intervient au même titre que l'insuffisance cellulaire.

III - LE SYNDROME D'INSUFFISANCE HEPATO-CELLULAIRE

Il signe l'atteinte des fonctions hépatiques dont la plus importante -par ses conséquences cliniques- est la production des éléments de la coagulation. Tous les complexes prothrombiniques sont atteints, ne remontant pas avec la vitamine KI (test de KOLLER), et une chute considérable de ces éléments signe la gravité de l'hépatite. Cette atteinte est précoce, son maximum serait atteint pendant la phase pré-ictérique.

L'insuffisance cellulaire se marque également par une baisse du taux sanguin des esters du cholestérol, baisse en général modérée mais on peut voir des chutes importantes de leur taux.

On peut constater également une discrète hypo-albuminémie.

IV - LE SYNDROME INFLAMMATOIRE

Il se caractérise par une augmentation des Gamma-globulines, oscillant généralement entre 20 et 25 %.

Les autres éléments de l'électrophorèse sont peu modifiés.

Ces lésions inflammatoires expliquent la positivité des tests de floculation. Les plus pratiqués sont :

- Réaction à la céphaline-cholestérol de HANGER, la plus sensible et la plus précoce
- Réaction au thymol de MAC-LAGAN, pour beaucoup réaction la plus spécifique, exceptionnellement positive en dehors des atteintes hépatiques (MIKOL, BOIVIN, FAUVERT, CACHERA)
- Réaction de floculation en 24 heures, réaction voisine de la précédente
- Réaction au chlorure mercurique de GROS
- Réaction au rouge colloïdal de DUCCI

Toutes ces réactions sont généralement positives dès le début de l'ictère, parfois un peu plus tard, et leur caractéristique est de ne se normaliser que très lentement.

Les éléments de ce syndrome sont intéressants pour suivre l'évolution des hépatites, en particulier l'hypergamma-globulinémie est presque constante dans les hépatites évolutives.

V - LES EPREUVES GLOBALES comme la B.S.P. sont perturbées :

La clearance est très diminuée pendant la phase ictérique ; test également sensible et fidèle dans la déficience fonctionnelle du foie des évolutions cirrhogènes, il semble apprécier le devenir des hépatites.

On peut aussi utiliser l'étude du transit de l'eau, ou l'épreuve de la galactosurie provoquée.

Les explorations fonctionnelles ne renseignent pas sur l'état actuel du foie et ne permettent pas de faire un pronostic.

C'est plutôt la répétition des examens et leur courbe qui permettent de préciser la tendance évolutive de l'hépatite.

CHAPITRE I

ASPECT CLINIQUE INITIAL

(nos observations)

Nous avons ainsi réuni dans les archives du Professeur BERNHEIM, et dans le service du Professeur Agrégé FRANCOIS.

109 observations

d'enfants vus pour hépatite virale -la plupart hospitalisés lors de la phase aiguë, quelques uns suivis dans le décours de leur maladie.

Notre but est de préciser chez ces enfants l'évolution de l'affection sur le plan clinique, biologique et éventuellement anatomique.

Nous verrons :

- l'aspect initial et ses différents modes de début
- l'évolution immédiate et lointaine.

Tout d'abord le tableau de la page suivante permet de schématiser l'aspect général de ces 109 hépatites.

AGE DES MALADES

Nous avons volontairement éliminé l'hépatite de l'enfant de moins de 2 ans, de diagnostic souvent délicat et d'évolution un peu spéciale, car grévée des complications propres à cette période de la vie : l'immaturation et la physiologie de ces jeunes enfants en font une maladie volontiers grave (ALAGILLE, BADER) surtout pour ce qui concerne l'hépatite néo-natale.

REPARTITION SUIVANT L'AGE

2 à 5 ans	5 à 10 ans	10 à 16 ans
26 < 21 f. banales 2 f. prolongées 2 rechutes 2 f. pseudo-cirrhogènes (dont 1 après rechute)	55 < 45 f. banales 4 f. prolongées 5 rechutes 1 f. pseudo-cirrhogène après rechute	28 < 24 f. banales 1 f. prolongée 3 rechutes

SYMPTOMATOLOGIE CLINIQUE INITIALE

banale	intense	anictérique
102	6	1

SYMPTOMATOLOGIE BIOLOGIQUE INITIALE

discrète	intense	non connue
82	11	16

MODES DE DEBUT

Troubles digestifs	F. pseudo-chirurgicales	Troubles nerveux	F. hémorragiques	Douleurs articulaires	Eruptions urticariennes	Ictère d'emblée
55	16	4	4	4	6	20

EVOLUTION CLINIQUE

favorable	ictère grave	prolongée	rechute	pseudo-cirrhogène
90	0	7	11 dt 2 ps.cirrhogènes	3

De plus la maladie serait relativement rare à cet âge (étude de CAPPS et BENETT).

L'âge des enfants que nous étudions se situe donc entre 2 et 16 ans, et c'est bien dans ces limites d'âge que l'on situe le maximum de fréquence de la maladie.

HEPATITE A OU B

Il n'a pas été toujours possible d'établir avec certitude s'il s'agissait d'une hépatite A ou d'une hépatite B, mais les circonstances étiologiques ont permis de penser qu'il s'agissait de formes épidémiques, d'ailleurs la notion de contagé fut souvent retrouvée. Un seul enfant recevant, après un épisode de R.A.A., des injections d'Extencilline, pouvait être suspect d'hépatite B.

I - DONNEES CLINIQUES GENERALES

Toutes ces hépatites

108 fois ictériques

1 fois anictérique

se sont manifestées au début de façon essentiellement bénigne, (excepté 1 fois où l'aspect prit rapidement une allure sub-aiguë). Mais on verra plus tard que l'évolution sera plus ou moins compliquée.

Si l'on exclut de ce cadre cette forme sub-aiguë, il apparaît que ce début fut donc bénin, et l'aspect clinique de cette première phase peut se résumer par la description qu'en faisaient MURPHY et JOHNS :

"La maladie habituelle commence chez l'enfant par de la fièvre et des signes d'infection respiratoire. Un ou deux jours après, et précédant de peu la douleur abdominale, apparaissent les signes gastro-intestinaux : anorexie, nausées, vomissements. Au 4e ou 5e jour, les urines se raréfient et se foncent, l'ictère apparaît en même temps que la température revient à la normale."

Dans cette seconde phase le syndrome ictérique va dominer la scène clinique : ictère franc bien que modéré, colorant la peau et les muqueuses, urines riches en sels et pigments biliaires, et selles décolorées.

L'examen abdominal note la sensibilité et l'augmentation de volume du foie ; la rate est généralement accessible à la palpation.

Le diagnostic d'hépatite est alors évident, confirmé par les données biologiques, et tout particulièrement par l'élévation de la transaminasémie.

Il n'a pas été nécessaire de recourir à la Ponction biopsique du foie, mais nous possédons un examen histologique : fragment de foie prélevé lors d'une ablation de vésicule devant un tableau de cholécystite ayant précédé de 5 jours l'ictère.

Histopathologie (Dc. TOMASI) 28-2-66 - Il existe incontestablement une inflammation du foie à type d'hépatite, avec infiltrats mononucléés dans les espaces-portes qui renferment en outre des dépôts de pigments biliaires. Il n'y a pas de nécrose, mais l'ensemble cadre donc bien avec la scène clinique d'hépatite (obs. n° 17, FR 3 413).

II - QUELQUES ASPECTS PARTICULIERS

1/ On retrouve peu la triade de CAROLI : urticaire, douleurs articulaires, céphalées, rares chez l'enfant :

- 4 enfants présentèrent des douleurs articulaires
- 6 enfants des éruptions pseudo-urticariennes.

2/ Il semble important d'insister non pas tant sur les aspects initiaux pseudo-grippaux ou rhinopharyngés que sur le tableau douloureux abdominal avec température et troubles digestifs.

La plupart des enfants se plaignaient de douleurs abdominales dans les jours qui précédaient l'ictère, ou accompagnant celui-ci.

Mais surtout 16 enfants étaient admis à l'hôpital pour "ventre chirurgical" : douleurs en barre épigastriques extrêmement violentes, syndrome appendiculaire, douleurs abdominales suspectes par leur importance. Parmi ceux-ci, 5 furent appendicectomisés et il y eut 1 cholécystectomie.

C'est dire la place de la douleur abdominale dans la symptomatologie de l'hépatite chez l'enfant.

3/ Les formes à participation neurologique

4 manifestations neurologiques ont retenu notre attention :

- une crise convulsive fébrile chez un enfant de 7 ans,
- des épisodes convulsifs qui se sont répétés 3 fois, sans température vraisemblablement, chez un enfant de 5 ans et demi.

- un syndrome méningé pour lequel était adressée une enfant traitée depuis longtemps pour myxoedème, mais les signes méningés ne furent pas retrouvés à l'entrée.
- une crise convulsive avec température et réaction méningée chez un enfant de 6 ans :

BE... Michel (obs. 7 G 6 657)

Adressé le 4-6-63 pour crise convulsive avec température à 39°. Un petit syndrome méningé noté par son médecin n'est pas retrouvé à l'entrée et le LCR est normal, ainsi que l'EEG. Mais 4 jours après on retrouve cette réaction méningée discrète et fugace en même temps que commence à s'installer l'ictère. Le tableau biologique de l'hépatite est très accentué.

On peut noter que :

- l'évolution de ces 4 enfants est tout à fait normale
- l'examen neurologique est négatif dans ces cas hormis la réaction méningée quand elle existe.
- mais que le tableau biologique est très net au début, en particulier les transaminases sont très élevées : une fois au-dessus de 1 500 unités et trois fois au-dessus de 2 000 unités.

La participation neurologique est diversement appréciée par les auteurs : nulle dans une statistique portant sur 10 000 cas, alors que HORESJI en observait 47 sur 60 hépatites (statistiques d'adultes rapportées dans une étude de SERINGE). Pour LUCKE, elle est de 3 %.

D'après ces auteurs, les signes méningés seraient les plus fréquents, simple méningisme le plus souvent, rarement syndrome méningé au complet. De toute façon, l'évolution en est bénigne et rapide et nous avons pu le constater chez nos malades. Des atteintes périphériques ont été signalées (névrites et polyradiculonévrites et des atteintes encéphalitiques de toutes sortes).

Les théories pathogéniques invoquées n'ont pas encore trouvé de démonstrations :

- virus de sortie
- atteinte directe du parenchyme nerveux
- théorie neuro-allergique.

4/ L'ICTERE GRAVE D'EMBLEE

On oppose généralement à ces formes bénignes l'ictère grave, forme majeure de malignité, c'est l'ictère de ROKITANSKY.

Il se manifeste par une température élevée, de la prostration, une anurie et un cortège de signes hautement évocateurs : purpura, hémorragies, troubles nerveux ; l'enfant devient somnolent, puis prostré ; des phases d'agitation avec tremblement généralisé, flapping tremor des extrémités, grincements des dents, ou crises convulsives éclatent sur ce fond de stupeur confinant rapidement au coma.

L'examen peut retenir des signes objectifs : signe de BABINSKI bilatéral, respiration de CHEYNES-STOKES, exagération des réflexes. La mort peut survenir à l'occasion d'une hémorragie ou dans un tableau de coma hépatique avec atrophie aiguë à l'autopsie.

Quant aux perturbations biologiques, elles portent essentiellement sur l'équilibre protéique, le complexe prothrombinique qui est effondré, l'urée et l'ammoniaque sanguins qui sont fortement augmentés, tandis que le cholestérol et ses esters sont abaissés.

Cette forme d'ictère grave d'emblée chez l'enfant semble exceptionnelle et beaucoup plus rare que l'ictère secondairement aggravé et on peut relever dans la littérature de nombreuses statistiques qui n'en comportent pas :

0 cas sur 850 hépatites dans celle de SCHREIER par exemple

Mais : 1 ictère grave avec coma au 8e jour et guérison dans la thèse de BOUCHER

4 ictères graves mortels sur 45 cas dans une statistique de Ch. SARROUY établie en Algérie

2 sur 40 cas publiés par MURPHY et JOHNS

Nous-mêmes n'avons jamais observé de telles formes chez nos enfants et les quelques signes qui avaient pu paraître péjoratifs à l'entrée ne furent que passagers. Ils ne représentaient d'ailleurs pas les caractères d'un ictère grave, c'est ainsi que nous avons observé : ictère intense, asthénie majeure, troubles de la conscience, troubles nerveux.

GO... Amar 8 ans (obs. 38 G 5 973)

À l'entrée, le 14-4-62, l'ictère est intense, l'état général est mauvais ; et l'enfant frappe par son abattement. Les signes biologiques ne présentent rien de particulier et s'améliorent très vite ; d'ailleurs, l'état clinique va se normaliser en quelques jours, et l'évolution sera banale.

HA... Léon, 10 ans (obs. 42 G 5 012, hospitalisé le 3-12-60)

Là aussi "l'état général est inquiétant par l'asthénie et les troubles de la conscience". L'enfant a présenté une épistaxis et depuis 6 jours des vomissements incessants. On peut rattacher les troubles de la

conscience aux désordres hydroélectriques provoqués par les vomissements, plus qu'à une hyperammoniémie ; en effet avec la réhydratation, l'enfant s'améliore très vite :

- iono, à l'entrée, perturbé
- glycémie à 0,49
- épreuves biologiques pathologiques mais non catastrophiques et d'amélioration rapide.

La convalescence sera longue.

RO... Mireille (obs. 79 FR 643, hospitalisée le 12-5-64)

Enfant de 10 ans se présentant avec une asthénie majeure, un ictère intense et un gros foie douloureux. Le tableau biologique est ici très perturbé.

- SGOT et SGPT à 2 440 et 3 680 u.
- tests hépatiques ++++
- prothrombine 34 %
- S/G 0,8
- HVDB total 135

Mais l'évolution est tout à fait satisfaisante ; ictère et hépatomégalie disparus en 15 jours, gammaglobulines, prothrombine, bilirubine et transaminases normalisées dans le même temps.

Il ne s'agissait donc pas de formes graves malgré quelques signes évocateurs de malignité.

5/ LES FORMES ANICTERIQUES

Diagnostic de laboratoire, elle n'a été observée qu'une fois dans la série que nous rapportons :

BO... Sala (obs. 12 FR 419, entrée le 16-12-65)

C'est un petit nord-africain de 3 ans dont la soeur avait été hospitalisée 12 jours plus tôt pour une hépatite ictérique banale ; l'enfant eut quelques selles blanches et urines pigmentées. Il est anorexique, et se plaint depuis un mois de céphalées. Le médecin fait hospitaliser l'enfant en raison de cette notion de contagion et des conditions sociales défectueuses.

Le syndrome biologique est caractéristique :

- SGOT 64 u.
- SGPT 270 u.

- Bilirubine totale 7 mg.
- Hanger ++
- MAC LAGAN 20 u.
- Flocculation en 24 heures ++
- Rouge colloïdal +++
- Gammaglobulines 30 %

Et tout évoluera comme une forme ictérique banale.

Si l'on admet avec de nombreux auteurs que la forme anictérique est la forme habituelle de l'enfant, on peut penser qu'elle n'est pas une forme d'hôpital.

Sa fréquence semble grande, variable avec les épidémies, et la difficulté de son diagnostic rend son appréciation difficile : *

- Dans une épidémie rapportée par WEBB : 6 cas sur 15.

- Dans une autre épidémie atteignant un orphelinat, CAPPS signale que 36 enfants sur 37 auraient contracté une hépatite non ictérique.

D'après MORRISON et STOKES, il y aurait 2 hépatites anictériques pour une ictérique, et d'autres auteurs diraient même que les formes de l'enfant sans ictère sont la règle, les formes avec ictère l'exception.

Seule la réalisation systématique d'examens biologiques dans des communautés, où surviendraient des épidémies d'hépatite, permettrait de donner la fréquence réelle de ces formes anictériques.

Quoiqu'il en soit, l'évolution de ces formes semble parallèle à l'évolution des formes ictériques et on a même pu voir des cirrhoses mortelles post-hépatitiques sans ictère (NEUMAN et HOYT et deux cas dans la thèse de GARNIER).

* Statistiques recueillies dans la thèse de BAJOLET "A propos des hépatites anictériques" - Thèse Paris 1964.

CHAPITRE II

EVOLUTION CLINIQUE

Ces hépatites étaient donc d'allure bénigne au début -sauf 1 fois- mais leur évolution ne sera pas aussi simple et se répartit ainsi :

- 90 guérisons cliniques rapides
- 7 formes prolongées
- 11 rechutes
- 3 formes pseudo-cirrhogènes (dont 2 à la suite de rechutes).

I - EVOLUTION IMMEDIATE

GUERISON CLINIQUE RAPIDE

Chez 90 enfants -soit 82 % des cas- l'hépatite régresse rapidement : on assiste à la disparition de l'ictère, l'état général s'améliore très vite chez ces petits malades, en quelques jours l'asthénie a disparu et l'enfant a repris un comportement et un appétit normal. Cette amélioration s'accompagne d'une débâcle urinaire et les signes biologiques se normalisent plus ou moins vite.

L'ictère

Au départ	5 ictères francs
	9 ictères discrets
	76 ictères moyens

La durée de ces ictères se répartit ainsi :

- 75 ictères n'ayant pas dépassé 15 jours dont 26 guéris en 1 semaine.
- 13 ictères dont la durée est mal précisée.
- 2 ictères dont la durée fut de 3 semaines, sans cause spéciale : hépatite tout à fait bénigne, syndrome biologique banal.

La bilirubinémie est en général modérée, ne dépassant guère 50 mg.

Le foie

Il est rarement de volume normal. 8 enfants seulement avaient à l'entrée un foie non augmenté de volume.

Il est parfois assez gros et un foie de 3 travers de doigt n'est pas rare, il va diminuer de volume mais à la sortie de l'hôpital quelques enfants avaient encore une hépatomégalie notable.

L'ICTERE SECONDAIREMENT AGGRAVE

De même qu'aucun de nos petits malades ne présenta de formes d'emblée graves, aucun n'évolua secondairement vers l'ictère grave (ou ictère catarrhal aggravé des classiques).

Qu'elles surviennent d'emblée -ou plus souvent tardivement- ces formes malignes se développent volontiers sur un terrain favorable (mauvais état général, contexte racial, atteinte du foie par un toxique).

Elles se manifestent par une aggravation du tableau clinique et biologique, et évoluent comme un ictère grave d'emblée.

En fait, tant dans les formes primaires que secondaires, le coma hépatique semble une complication rare de l'enfant, notion que l'on retrouve chez de nombreux auteurs : SCHREIER dans une statistique déjà importante et groupant 850 cas et HORSTMANN 118 cas n'ont pas eu d'ictère secondairement aggravé.

Mais d'autres statistiques sont moins optimistes, telle celle rapportée dans la thèse de BOUCHER à Lyon qui sur 95 cas compte 1 forme mortelle d'ictère aggravé au 15e jour ; ou l'étude faite à Alger dans le service de Ch. SARROUY qui comporte 2 cas d'ictère aggravé sur une série de 45 hépatites. (Cette proportion importante peut être expliquée par des facteurs raciaux et surtout nutritionnels).

La thèse de ROUX-PETITE étudiant l'ammoniémie des hépatites virales de l'enfant rencontre parfois des taux considérables de NH_4 sans qu'il n'y ait de coma, alors que pour une même dose chez l'adulte, il y aurait eu inévitablement coma. On peut donc penser qu'il doit s'agir de troubles aigus rapidement réversibles et que l'enfant supporterait bien des doses élevées d'ammoniaque.

On est également frappé par la moins grande gravité de ces formes comateuses que chez l'adulte, puisqu'un certain nombre de guérison a été obtenu :

- ictère avec coma et guérison complète dans la thèse de BOUCHER
- CATHALA 1 guérison sur 3
- DONALD 4 sur 13

Tout ceci expliquerait le petit nombre de formes graves observées chez l'enfant.

LES FORMES PROLONGEES

7 fois -soit dans 6,4 % des cas- la guérison n'est pas survenue dans les délais normaux estimés généralement à 1 mois : ces formes prolongées ont été observées chez des enfants traités initialement à domicile puis hospitalisés en raison de la persistance ou de l'aggravation d'un ictère jusque là banal.

Chez aucun des enfants hospitalisés dès le début de l'ictère, on n'observa de formes prolongées. On pourrait donc penser que ces formes sont imputables plus au manque de repos complet qu'à la qualité du traitement : car le repos est beaucoup mieux observé par les enfants à l'hôpital que dans leur famille, de plus certains de ces enfants avaient continué à mener une vie normale.

Parmi ces 7 ictères prolongés, 5 étaient des formes simples, 1 présentait une symptomatologie oedémateuse et 1 était de type cholostatique.

Formes prolongées simples

Il s'agit d'ictère prolongé au-delà d'un mois. La clinique et la biologie traduisent elles aussi l'intensité de l'hépatite.

GU... Sylvie (obs. 91 FR 1032) née le 8-2-58

Adressée en septembre 64 pour un ictère qui dure depuis 1 mois et demi (d'ailleurs sa soeur jumelle est hospitalisée en même temps pour une rechute importante de son ictère).

A l'entrée on constate :

- foie énorme de 5 travers de doigt
- prothrombine 38 %
- S/G : 0,7
- gammaglobulines 27 %
- transaminases SGOT 1 340 et SGPT 1 100 u.
- bilirubinémie totale 200 mg
- tests hépatiques perturbés à ++++

Tableau impressionnant où l'ictère est important, et les constantes biologiques très perturbées.

Mise au Cortancyl (2 mg/kg), l'enfant a déjàuni en 13 jours. Les transaminases dans le même temps se sont normalisées ainsi que la prothrombine.

Un mois après la bilirubine n'est plus qu'à 13 mg ; les gammaglobulines à 18 % et le foie a considérablement diminué de volume.

La convalescence de l'enfant est longue : elle est lasse, n'a pas d'appétit,

est irritable et un an après on peut constater encore anorexie, asthénie, gros foie ; mais seuls, du point de vue biologique, les tests hépatiques sont encore anormaux.

4 autres enfants présentent un tableau identique devant lequel est institué un traitement de Cortancyl :

- ictère de plus d'un mois
- gros foie
- prothrombine abaissée aux alentours de 40 % (6 fois sur 7)
- gammaglobulines au-dessus de 26 %
- tests hépatiques perturbés à ++++
- bilirubine élevée
- transaminases anormales 3 fois sur les 4 explorées.

Une forme oedémateuse avec ictère prolongé

DE... Yves (obs. 94 G 6091) né le 11-11-57

Il présente depuis le 12 mai 1962 un ictère qui semble banal, mais qui s'aggrave bientôt dans une scène oedémateuse.

Le 6 juin, l'enfant présente des oedèmes des pieds, l'abdomen est tendu par une lame d'ascite vraisemblable, le foie est à 2 travers de doigt, la rate augmentée de volume.

- Prothrombine : 40 %
- Gammaglobulines : 26,5 %
- HVDB total : 14,6 mg/litre

Mais 8 jours plus tard tout est rentré dans l'ordre : les oedèmes ont disparu, l'abdomen est souple sans trace d'ascite, et le foie est simplement perceptible. L'ictère par contre durera jusqu'au 20 juin.

Convalescence marquée par l'asthénie, des vomissements et un comportement émotif pendant 4 mois, puis aucun signe séquellaire de cette hépatite, tant clinique que biologique.

De nombreux auteurs signalent ces formes faites d'oedèmes, voir même d'ascite, et qui surviennent plus volontiers de 2 à 6 semaines après le début accompagnant une forme bénigne d'hépatite mais une forme souvent prolongée (VACHON). Tandis que CAROLI, CACHERA, DEPARIS pensent que ces formes assez fréquentes seraient de pronostic assez péjoratif en raison du risque de sclérose latente, ALAGILLE y voit une simple exagération de la rétention hydrique habituelle dans les formes communes.

D'autres théories pathogéniques évoquant une hypoalbuminémie, ou un hyperaldostéronisme ont essayé d'expliquer ce phénomène.

Ces formes ne sont pas rares chez l'enfant et certains auteurs en rapportent dans leurs observations: BOURGEOIS, STOPPELMAN, WYLLIC et EDMONDS.

Forme Cholostatique

MO... Jean-Louis (obs. 97)

L'enfant à 4 ans fait un ictère qui évolue sur une durée de 1 mois.

Un très gros foie dur attire l'attention.

Les désordres biologiques ne sont pas particulièrement importants et 8 jours après le début de l'hépatite, on constatait :

- Gammaglobulines 22,6 %
- SGOT 28 u.
- SGPT 30 u.
- Prothrombine 35 %

Mais les phosphatases alcalines sont à 13 u. Bodanski.

Revu quelques mois plus tard, l'enfant va bien ; le volume de son foie est redevenu normal ainsi que la biologie.

Dans tous ces cas de formes prolongées, la convalescence est particulièrement longue : adynamie, troubles digestifs nécessitant un régime de type hépatique strict pendant de longs mois. Et ces troubles variables évoluent sur 4 mois à 4 ans.

Quant aux perturbations biologiques, il est difficile de savoir combien de temps elles ont persisté.

Revus quelques années après leur hépatite, ces enfants avaient des épreuves normales, sauf une enfant pour laquelle le recul manque et qui, un an et demi après, avait des tests hépatiques positifs et un gros foie, les autres signes biologiques étant négatifs.

LES RECHUTES

Les rechutes furent constatées 11 fois (soit 10 %).

Et leur évolution se répartit ainsi :

- 7 cas d'évolution simple
- 2 rechutes prolongées
- 1 forme subaiguë pseudo-cirrhogène
- 1 forme à rechutes multiples d'allure cirrhogène.

- La rechute ictérique survient chez ces enfants 10 jours à 4 mois après un premier épisode qui a duré 1 à 3 semaines.

Dans les 4 formes les plus graves (si l'on excepte la forme faite de rechutes multiples), ce délai était assez bref : moins d'un mois.

- La reprise du syndrome ictérique se fait sous forme de :

- . subictère 2 cas
- . ictère intense 1 cas (forme prolongée)
- . ictère moyen 8 cas.

- Elles surviennent après un premier épisode tout à fait banal et bénin cliniquement, dont on n'a pas connu les modifications biologiques car ces 11 enfants étaient soignés à domicile.

- On pourrait -comme pour les formes prolongées- incriminer le manque de repos, car aucun des enfants hospitalisés dès le début de l'hépatite ne présenta de rechute.

L'une de ces rechutes concerne un enfant qui 8 jours après le début de son ictère avait déjà repris sa scolarité.

- Le traitement prescrit lors de l'atteinte initiale fut :

- . 10 fois un traitement banal
- . 1 fois un traitement corticoïde à dose minime de 5 mg chez un enfant de 15 kg et l'évolution prit très vite une allure cirrhogène.

On peut souligner ici la nocivité des traitements corticoïdes à doses minimales.

GACHIN dans la thèse de PASQUIOU insiste sur ce fait : "les rechutes après corticothérapie insuffisante ou mal prescrite peuvent être sévères. Elles sont parfois l'amorce d'une évolution cirrhogène".

Nous verrons dans un chapitre ultérieur ces 2 observations comportant une évolution pseudo-cirrhogène après rechute.

Les 9 autres se présentent avec un tableau clinique banal. La biologie est celle des formes ordinaires :

- HVDB modérément augmentés sauf dans les 2 formes qui se sont prolongées

- Tests hépatiques +++ ou ++++ (sauf un négatif)
- Prothrombine basse jusqu'à 50 % dans 6 cas
- Gammaglobulines au-dessus de 26 % (sauf une fois paradoxalement à 8 %)
- Protéines abaissées
- Transaminases, quand elles ont été explorées, augmentées.

Dans 7 cas le deuxième ictère dure moins de 15 jours comme dans les formes normales avec évolution banale, sauf un enfant non hospitalisé qui, 3 mois après, garde encore un très gros foie et des gammaglobulines à 27,5 %.

Et deux ictères sont prolongés :

GU... Gisèle (obs. 98 FR 1033) née le 9-7-56

Hospitalisée en Septembre 64 car elle présente, un mois après le début d'une hépatite, une rechute avec : ictère moyen, foie débordant de 1 travers de doigt ; et sa soeur est hospitalisée pour une forme prolongée d'hépatite avec état général et signes biologiques très perturbés (obs. p. 38).

Les examens montrent, lors de l'hospitalisation :

- transaminases peu élevées à 69 et 62 u.
- prothrombine 100 %
- gammaglobulines 27 %
- tests hépatiques ++++
- sérine/globuline 0,76
- bilirubine totale 24 u. HVDB

(on ne possède pas d'examen biologique du début de l'ictère)

L'ictère durera 1 mois, la convalescence sera traînante avec lassitude, gros foie, troubles digestifs et un an après le bilan biologique est très amélioré, quoique pas encore complètement normalisé :

- tests hépatiques ++
- S/G 1,76
- protéines 83 g
- gammaglobulines 18 %

ZE... Georges (obs. 106 G 4725) 12 ans.

Est aussi une rechute sous forme d'un ictère intense évoluant sur 6 semaines. A l'entrée le 10-5-60 on note :

- prothrombine 50 %
- bilirubine totale 32 u.
- tests hépatiques +++
- foie à 3 travers de doigt

La convalescence sera normale si ce n'est un sub-ictère qui persiste encore un an après alors que les examens biologiques sont normalisés (mais on ne possède pas la bilirubinémie).

Comment se présente l'évolution lointaine de ces rechutes ?

- 3 convalescences normales
- 3 non revus
- 1 convalescence longue, c'est l'enfant GU... que nous venons de décrire
- 2 sub-ictères sans perturbation ni de la biologie, ni de l'état général
- 2 évolutions pseudo-cirrhogènes.

A en juger par ces différents cas, on ne peut pas accorder à la rechute un caractère très péjoratif quand elle est unique, brève et se comportant comme une forme bénigne.

II - L'EVOLUTION LOINTAINE et LES SEQUELLES POST-HEPATITIQUES

Si l'on recherche dans la littérature la fréquence des séquelles hépatiques chez l'adulte, on peut constater qu'elle n'est pas négligeable. Que penser chez l'enfant de ces syndromes post-hépatitiques ?

Nous avons pu revoir 64 enfants -6 mois à 4 ans après leur maladie-ammenés spontanément par leurs parents ou en réponse à une convocation.

A - GUERISON TOTALE

Parmi eux 32 ne se plaignaient de rien : convalescence très courte ayant presque passée inaperçue ; l'enfant a retrouvé très vite son appétit et son entrain. Et dans les mois ou années qui viennent, il ne ressent aucun trouble fonctionnel ou organique qui puisse être rapporté à sa maladie.

B - LES SEQUELLES MINEURES

Elles sont d'interprétation assez difficile car subjectives, variables d'un malade à l'autre, empêchant ainsi toute systématisation, et il n'est pas toujours évident qu'elles doivent être rapportées à l'hépatite.

- L'asthénie, l'adynamie, la fatigue au moindre effort ne sont pas à proprement parler des séquelles. Syndrome banal de la convalescence de l'adulte, il semble beaucoup plus rare chez l'enfant et nous ne l'avons observé que 9 fois. Or dans ces 9 cas il s'agissait :

- . 2 fois d'une rechute
- . 4 fois d'une forme prolongée

- . 2 fois d'une forme banale mais avec tableau clinique et biologique très marqué
- . 1 fois, ictère non traité chez une grande fille de 16 ans qui ne s'était pas reposée lors de l'épisode initial.

Donc chez tous ces enfants (sauf une qui était presque une adulte) qui se plaignaient d'asthénie, il s'agissait d'une forme sévère d'hépatite.

Cette lassitude observée dure de quelques mois à 2 ans.

Nous n'avons pas de recul suffisant dans 3 cas pour juger de l'évolution ultérieure ; les 6 autres revus plus tard ne se plaignaient de rien et leurs épreuves biologiques étaient normales.

- La plupart des séquelles hépatiques sont représentées par un ensemble de troubles fonctionnels : tantôt ce sont des manifestations de type dyspepsie hyposthénique : pesanteur gastrique, ballonnement abdominal etc... Tantôt ce sont des intolérances alimentaires au lait, aux graisses surtout, volontiers accompagnées de migraines.

Il peut exister aussi des manifestations intestinales faites de constipation et de diarrhée (observées une fois). Quant aux douleurs, elles sont vagues, plus ou moins intenses, de siège variable et le plus souvent difficiles à faire préciser à l'enfant. Mais jamais nous n'avons retrouvé de douleur franche à symptomatologie vésiculaire.

C'est dans ce chapitre que l'on peut ranger les troubles post-hépatitiques rencontrés :

- 6 fois des "maux de ventre" assez imprécis
- 4 fois des maux de tête
- 1 fois alternance diarrhée-constipation
- 6 fois des troubles type hépatiques pour lesquels l'enfant devait suivre un régime.

Reprenant les observations de ces enfants, nous n'avons trouvé aucune relation entre l'intensité de l'hépatite et la survenue de ces troubles fonctionnels.

Il est d'ailleurs difficile d'affirmer la responsabilité de l'hépatite dans l'apparition de ces troubles.

- Des manifestations de type hyperbilirubinémie ont été constatées 5 fois :
 - . 3 fois il s'agissait de subictère des conjonctives
 - . 2 fois d'épisodes qui se répétaient avec "teint jaune", douleurs abdominales et volontiers accompagnées de vomissements ou de nausées.

Chez aucun de ces enfants nous n'avons relevé d'anomalie biologique.

Comment expliquer ces composantes subictériques ? CACHIN pense qu'il s'agit là d'une débilité hépatique du type cholémique (syndrome décrit par CHABROL et GILBERT) et constitutionnelle, que l'aggression virale hépatique aura pu accentuer ; on la voit surtout sur terrain neurovégétatif (dans ces cas en effet la biologie est normale).

- Il n'y a pas eu de séquelles biliaires proprement dites, dans les troubles évoqués, (mais aucune radiographie vésiculaire n'a été faite).

- Les troubles psychiques

Certains auteurs citent parmi les séquelles d'hépatite de l'adulte des troubles caractériels -voir tendances névrotiques (CACHIN, SCHWARZMANN). Et nous avons pu faire les mêmes remarques car deux mères ont constaté un changement très net de comportement de leur enfant après leur maladie :

DE... Yves (obs. 94 G 6091)

Enfant beaucoup plus calme, plus renfermé depuis sa maladie, très émotif, pleurant facilement. Il avait eu 3 ans plus tôt une hépatite à forme prolongée et oedémateuse.

PO... Jean-Claude (obs. 71 G 5813)

hépatite banale- mais la mère signale encore 4 ans après que son enfant est devenu nerveux, irritable.

En conclusion : la convalescence est généralement courte et passée inaperçue. Mais des séquelles mineures -pour lesquelles on ne peut affirmer avec certitude la responsabilité de l'hépatite- ont été observées dans 50 % des cas.

C - LES FORMES EVOLUTIVES DE LONGUE DUREE

A côté de ces séquelles mineures, de formes rapidement curables et sans substratum biologique, il est des formes évolutives, formes de longue durée.

- 5 formes à minima

essentiellement biologiques où l'on constate des troubles fonctionnels, quelques signes cliniques, et où les explorations biologiques systématiques retrouvent des perturbations humorales signant l'évolutivité à bas bruits de l'hépatite. Pour 3 de ces cas, nous ne possédons qu'un recul de 1 an.

Les 2 autres comportaient des perturbations cliniques et biologiques 3 ans après l'atteinte aiguë.

- 3 formes sub-aiguës évolutives.

La participation clinique, biologique, et histologique y est alors manifeste. Ces trois formes -dont 2 étaient annoncées par une rechute de l'ictère- évoluèrent longtemps comme des cirrhoses. En fait l'évolution favorable et la guérison de tous les signes montrera qu'il ne s'agissait pas de cirrhoses, mais de formes sub-aiguës pseudo-cirrhogènes.

Nous réserverons à un chapitre ultérieur l'étude de ces formes de longue durée, et de nos observations qui s'y rapportent.

Le tableau suivant permet de résumer les séquelles que nous avons observées, chez 64 enfants revus dans les suites de leur hépatite.

Hépatites revues	Séquelles cliniques	Séquelles biologiques
49 formes bénignes	38 % { 4 asthénie 4 sub-ictère 6 troubles hépatiques 6 douleurs abdominales	6,2 % (formes évolutives à minima)
6 formes prolongées	- 1 douleur abdominale - 1 asthénie	1 forme évolutive à minima
4 rechutes bénignes	- 1 sub-ictère - 1 trouble hépatique	0
2 rechutes sévères	- 1 sub-ictère - 1 asthénie	1 forme évolutive à minima
3 formes ps. cirrhogènes	1 guérison clinique rapide 2 formes à évolution lente -et guéries	

CHAPITRE III

L'EVOLUTION BIOLOGIQUE GENERALE

LES TRANSAMINASES

- Elles sont toujours augmentées, ne laissant plus de doute sur le diagnostic, et le rapport $\frac{\text{SGOT}}{\text{SGPT}}$ est inférieur à 1. La majorité se situe entre 200 et 1 000 unités. 9 sont supérieures à 1 500 unités et la plus haute est à 3 450 unités.

- Une forte transaminasémie semble d'ailleurs bien traduire une atteinte hépato-cellulaire nette comme en témoigne la perturbation des autres signes biologiques.

- Elles sont presque toutes entièrement normales au 15^e jour, les plus perturbées n'échappent pas à cette normalisation rapide dans les formes banales.

2 fois on a pu observer une petite remontée de leur taux aux alentours de 100 unités et qui devait correspondre à une petite rechute biologique car d'autres troubles biologiques étaient aussi constatés.

- Lorsqu'il s'agissait de formes à rechute ou de formes prolongées, nous ne possédions pas de contrôle biologique du début de l'atteinte hépatique. Les taux étaient-ils très élevés à ce moment ? A l'hospitalisation, la transaminasémie gardait une valeur élevée mais d'intensité moyenne.

- On peut donc confirmer la notion suivante ; une baisse rapide de la transaminasémie est généralement le fait des hépatites bénignes. Alors qu'un étalement dans le temps de l'abaissement de leur taux est le propre des formes compliquées (thèse PEGUIN), donc de pronostic plus péjoratif que la valeur élevée de leur taux à la phase initiale.

- Dans les suites éloignées, il n'y eut que quelques contrôles de la transaminasémie qui fut toujours normale.

Dans les formes de longue durée, elle fut dosée 3 fois sur 5 et tout à fait normale.

LA PROTHROMBINE

- Au stade initial, elle est normale dans 28 cas, et inférieure à 85 % dans 49 cas -dont 12 au-dessous de 50 %, la plus basse étant à 34 % :

- . 2 chez des rechutes
- . 4 chez des formes prolongées
- . 2 chez des formes banales mais avec tableau clinique et biologique très accentué.
- . 4 seulement parmi les 90 formes simples (1 avec épistaxis)

Il n'y a malgré la baisse de prothrombine, aucun signe hémorragique excepté 3 épistaxis banales et un purpura.

- La remontée du complexe prothrombinique est plus ou moins rapide mais 13 enfants gardent encore au 20e jour une prothrombine entre 60 et 80 % qui ne s'associe pas à d'autres perturbations cliniques ou biologiques. Parmi celles-ci 2 seulement sont des formes prolongées.

- Nous n'avons donc pas observé d'effondrement véritable de la prothrombine. Cela semble d'ailleurs réservé aux formes gravissimes.

- Elle est bien sûr abaissée dans les formes pseudo-cirrhogènes, ne dépassant guère 50 %.

- Quoiqu'il n'y ait eu que peu de contrôles, nous n'avons pas constaté de déficit prothrombinique dans les mois ou années qui ont suivi l'atteinte initiale. Seul un taux était un peu abaissé (75 %) chez l'enfant CO... (obs. p. 55) et il s'agit d'une forme évolutive à minima. Pour CACHIN, la prothrombine ne serait abaissée que dans 10 % des hépatites chroniques. Elle n'a donc qu'un intérêt minime dans le diagnostic des séquelles d'hépatite.

LES GAMMA-GLOBULINES

- Au début de l'hépatite :

- . 13 enfants ont des gamma-globulines normales, c'est-à-dire inférieures à 20 %.

- . 45 dépassent ce chiffre
- . 51 non chiffrées.

- Un second contrôle au 20e jour montre que :

- . 21 se sont normalisées + 6 qui sont normales dès le début
- . 7 sont subnormales entre 20 et 22 %
- . 10 sont encore élevées
- . les autres n'ont pas été contrôlées.

Parmi les 10 taux élevés au 20e jour, il s'agissait de taux très élevés au début (au-dessus de 27 %)

- . 1 est une rechute
- . 1 est une forme prolongée (sans contrôle ultérieur)
- . 1 est une hépatite qui évoluera vers une certaine chronicité chez une myxoedémateuse et 3 mois après on peut voir que les gamma-globulines sont toujours à 28 % (obs. p. 55)
- . 7 sont des formes banales (sur 3 contrôlées un taux persistait inchangé à 24 % après 4 mois, les autres sont à peu près normales).

- Un contrôle tardif établi dans une vingtaine de cas n'a pas détecté d'hypergammaglobulinémie persistante hormis dans les formes chroniques, mais leur délai de normalisation ne peut être précisé.

- Elles ne semblent pas atteindre toujours leur maximum dès le début, ainsi celles qui avaient aux premiers jours un taux inférieur à 19 % sont remontées dans les 8 cas où un nouveau contrôle fut pratiqué.

- Lors de la phase aiguë, il ne semble pas y avoir de parallélisme entre les taux de gamma-globulines et le tableau biologique ou clinique, pas plus qu'avec l'évolution.

- L'étude du taux de gamma-globulines paraît donc intéressante non pas tant à la phase initiale de la maladie, que pour en suivre l'évolution ultérieure : elle revêt alors une signification pronostique certaine.

L'absence d'évolution cirrhogène réelle parmi nos malades ne nous permet pas de juger sa valeur à cet égard.

En revanche, selon CACHIN, l'hypergammaglobulinémie serait constante dans les formes "chroniques". Nous avons pratiqué un certain nombre d'électrophorèses de 6 mois à 4 ans après la phase aiguë à la recherche de ces formes, celles-ci se sont révélées normales sauf dans les 3 cas, où il s'agissait bien d'évolution de longue durée.

LES TESTS HEPATIQUES DE FLOCCULATION

- Dans nos observations, ils sont toujours perturbés à au moins ++ (selon une échelle établie de 0 à ++++)

- Au 20e jour, 2 se sont normalisés et il n'y a que peu d'amélioration des autres.

Au 40e jour, 5 sont à peu près normaux sur 18 revus à ce stade.

Des tests perturbés après 2 mois ont été souvent notés quand les enfants étaient revus à ce stade (sans qu'il y ait d'autres troubles cliniques ou biologiques). Leur délai immédiat de normalisation ne paraît donc pas constituer un élément de pronostic ; toutefois la persistance d'un taux élevé ou leur remontée après un certain temps constitue un signe de chronicité.

Malheureusement trop peu de contrôles ont été faits dans l'année qui a suivi l'hépatite pour permettre de déterminer ce délai.

Tous ceux qui, dans une période assez éloignée de 8 mois à 4 ans, subirent cet examen, soit 22 enfants, eurent des épreuves négatives hormis les formes évolutives.

- Bien que les tests de floculation reflètent les modifications des protéines sanguines, il ne semble pas y avoir de parallélisme évident entre le taux de gammaglobulines et la perturbation des tests hépatiques (BADETTI)

Au début on peut voir des tests à ++++ et des gamma à 15 ou à 32 %
tout aussi bien que des tests à ++ et des gamma à 29,5 %

Au cours de la guérison, les gammaglobulines se normalisent beaucoup plus vite que les tests de floculation.

- La caractéristique des tests hépatiques est donc d'être très longs à se normaliser. BOIVIN et FAUVERT situent leur guérison au-delà du 2e mois.

CAPPS et BENNET constatent que beaucoup d'enfants gardent des tests positifs pendant plus de 6 mois.

CHAPITRE IV

LES FORMES EVOLUTIVES

Nous avons jugé utile de regrouper ces formes car l'évolution de longue durée n'est pas toujours fonction de l'évolution apparente immédiate.

I - LES FORMES DE LONGUE DUREE A MINIMA

Ce sont ces formes que la littérature qualifie d'hépatite persistante (HOFSTETTER), ou sclérogène (JUSTIN-BESANCON), et surtout d'hépatite chronique (CACHIN, MINCOU, SCHWARZMANN).

Définies par la persistance de lésions histologiques, elles s'extériorisent par des troubles cliniques et biologiques.

Signes biologiques

Pour CACHIN, l'hypergammaglobulinémie est constante, apparaissant comme le stigmate biologique de ces formes. Pour d'autres, il n'y a pas de tests spécifiques, quoique cette augmentation des gammaglobulines soit retrouvée dans la majorité des cas. Les divers désordres biologiques sont :

- la BSP généralement anormale
- les transaminases et la prothrombine plus constamment perturbées.
- les tests hépatiques de floculation sont très fréquemment positifs.

Pour certains la réaction de DUCCI, pour les autres celle de MAC LAGAN ou de HANGER sont des tests fidèles de l'hépatite mésenchymateuse. De toute façon, la persistance ou la remontée d'un de ces examens laisse craindre une évolution anormale.

Signes cliniques

Ils sont mal définis : troubles dyspeptiques, troubles vagues dits "hépatiques", douleurs abdominales -ou constatation d'un subictère, d'un petit syndrome hémorragique, d'une hépatomégalie ou d'une splénomégalie.

Lésions histologiques

Ces formes devraient correspondre à la persistance de lésions mésenchymateuses -et tout particulièrement du granulome portal- donc à un certain degré de sclérose ou de présclérose, révélée par la ponction biopsique.

(Nous nous sommes interdits de pratiquer un tel examen chez les enfants, où il n'apportait aucun élément valable tant sur le plan thérapeutique que diagnostique et pronostique). Et l'on sait que ces formes comportent un diagnostic d'évolutivité souvent difficile pour l'histologiste :

- état de présclérose pouvant régresser
- stabilisation des lésions de sclérose
- évolution vers la cirrhose.

Ces formes sont bien connues chez l'adulte, et leur fréquence n'est pas négligeable puisqu'elle représente pour certains (SCHWARZMANN) l'évolution de 10 % des hépatites.

Elles sont peu étudiées chez l'enfant, car mal diagnostiquées et guérissant dans un délai plus ou moins rapide.

GROSSMAN rapporte un certain nombre de cas de "chronic hepatitis with hypergammaglobulinemia in childhood" dont 5 ont guéri complètement et 3 évolueront vers la cirrhose (ces 3 enfants sont des petits noirs pour lesquels on peut penser qu'aura pu jouer un certain contexte racial et nutritionnel).

Nos observations

Nous rapportons 2 observations, formes de longue durée avec persistance à minima de désordres hépatiques, 3 ans après le début de la maladie.

Par ailleurs nous avons constaté 3 fois une certaine évolutivité des lésions : il s'agit d'enfants qui, pendant plus d'un an, ont gardé des désordres biologiques importants. Mais, d'une part il manque un recul suffisant, et d'autre part il existe chez 2 de ces enfants une amélioration pouvant évoquer une guérison prochaine. L'avenir dira si elles font partie du cadre de ces formes franchement évolutives ou si elles ne sont que des formes peu évolutives, sortes de transition entre les formes rapidement curables et les formes dont nous parlons ici.

Pour ces 3 enfants, les 2 observations GU... Gisèle et GU... Sylvie ont été détaillées plus haut (p. 42 et p. 38). Et voici le 3e cas :

CO... Josiane (obs. 19 FR 1089) âgée de 15 ans.

L'enfant -myxoedémateuse connue et traitée- est hospitalisée le 2-10-64 pour un ictère et un syndrome méningé qui n'est pas retrouvé à l'entrée. On pratique un bilan de cette hépatite le 3-10-64 :

- SGOT 1 500 U.
- SGPT 1 340 U.
- Prothrombine 66 %
- Bilirubine totale 55 mg
indirecte 5 mg
- Gammaglobulines 28,8 %
- S/G 0,84
- Hanger ++++
- Mac Lagan 12
- Floc. ++++
- Rouge colloïdal ++++

L'évolution clinique est simple : l'ictère aura duré 10 jours, le foie est de volume normal. Mais les examens de laboratoire sont encore très perturbés : (28-11-64)

- Tests hépatiques ++++
- Gammaglobulines 31 %
- S/G 0,87
- Bilirubine normale
- Prothrombine 94 %

Et deux mois après il n'y a pas d'amélioration de ces troubles biologiques.

L'enfant reste très fatiguée (alors que le traitement thyroïdien semble bien équilibré), présente des troubles hépatiques et des épistaxis.

Novembre 1965 :

- Prothrombine 75 %
- Hanger +++
- Mac Lagan 4,5
- Floc. +++
- R.C. +++
- Bilirubine totale 5 mg
- Malheureusement les gammaglobulines ont été égarées.

L'enfant doit être revue prochainement.

Les 2 observations qui suivent montrent une évolution pendant une durée importante :

Ma... Bernard (obs. 54, FR 2 376)

Est hospitalisé le 16-1-63 à l'âge de 2 ans et demi pour hépatite avec vomissements et douleurs abdominales. L'ictère est important, le foie déborde de 3 travers de doigt en dessous des fausses côtes.

Les examens biologiques pratiqués à l'entrée, soit au 3e jour de l'ictère montrent :

- SGOT 121 u.
- SGPT 300 u.
- Hanger +++
- Mac Lagan au-dessus de 8 u.
- Flocculation en 24 h. +++
- Rouge colloïdal ++++

Nous ne possédons malheureusement pas d'examens ultérieurs mais l'évolution clinique a été banale : l'ictère a régressé en 9 jours, et à la sortie de l'hôpital le foie est de volume normal et l'enfant va bien. Il n'a pas reçu de traitement hormonal.

L'enfant est reconvoqué en oct. 65, soit 2 ans et demi après. Il aurait eu 5 ou 6 épisodes sub-ictériques accompagnés de douleurs abdominales, de vomissements, de selles décolorées et d'urines pigmentées -mais aucun contrôle biologique n'a été pratiqué lors de ces crises.

L'enfant ne se plaint actuellement de rien. L'examen clinique est négatif (si ce n'est une cuti-réaction + révélant une primo-infection).

Le bilan biologique est le suivant à la date du 30-11-65

- Prothrombine 73 %
- Cholestérol 1,70 g
- Bilirubine totale 7 mg
indirecte 7 mg
- SGOT 18 u.
- SGPT 10 u.
- Albumine 46 %
- Gammaglobulines 28 %
- Hanger +++
- Mac Lagan 5,2 u.
- Flocculation en 24 h. +++
- Rouge colloïdal +++
- Test à l'eau normal
- B.S.P. normale

Le 25-2-66 tout s'est spontanément normalisé (l'enfant n'a pas eu de traitement).

- Hanger 0
- Mac Lagan 1,9
- Rouge colloïdal 0
- Flocculation en 24 h 0
- Bilirubine totale 4 mg
- Gammaglobulines 22 %
- Protéines 71 g/litre.

KA... Nadia (obs. 44 FR 3 591) née le 2-9-57

Elle est adressée en oct. 62 pour un ictère d'allure banale.
Examens pratiqués le 24-10-62.

- SGOT 103 u.
- SGPT 170 u.
- Bilirubine totale 2,4 mg
- Gammaglobulines 30 %

L'évolution immédiate est simple et l'enfant sort apparemment guérie ; elle a reçu un traitement d'Ictéryl.

La mère ramène l'enfant en oct. 65 parce qu'elle "ne va pas bien" : enfant hypotrophique, mangeant mal, digérant mal, et se plaignant de douleurs abdominales hautes (2 fois par semaine environ) sans horaire ni localisation précise, obligeant l'enfant à interrompre ses jeux et à se coucher.

L'examen clinique ne retient rien mais l'examen biologique n'est pas tout à fait normal :

Le 7-10-65 :

- Gammaglobulines 18 %
- Hanger 0
- Mac Lagan 3,5
- Floc. +
- Rouge colloïdal +++

Le 1-4-66 :

- Prothrombine 83 %
- Hanger ++
- Mac Lagan 3,9
- Floc. ++
- Rouge colloïdal +++
- Cholestérol 1,56 g/l

- B.S.P. normale
- Phosphatases alcalines 5,7 u. B.L.B.
- Gammaglobulines 26 % (contre 16 % 1 mois avant)

Nous n'avons pas revu l'enfant depuis cette date.

L'aspect clinique et biologique nécessite un examen histologique et l'enfant a été reconvoquée à cette fin.

- Il est peut-être difficile de faire entrer ces observations dans le cadre des hépatites qualifiées par beaucoup de "chroniques" sans en connaître l'aspect histologique mais les troubles biologiques et cliniques semblent convaincants.

Il n'est pas impossible non plus qu'un certain nombre de nos enfants, actuellement guéris, n'ait pas présenté pendant quelques temps une certaine évolutivité de leurs lésions, restées latentes par le manque de recherches biologiques systématiques.

- On ne peut donc juger pendant l'atteinte aiguë de l'évolution ultérieure : chacune de ces observations montre un tableau variable : ictère intense mais tableau biologique banal, tableau bénin sur tous les points, ou troubles cliniques et biologiques importants, rechute, forme prolongée.

- Nous pouvons affirmer la guérison -après trois ans- de l'un de ces enfants.

Deux semblent en voie de guérison.

Et nous ne connaissons pas le devenir des deux autres.

II - LES FORMES SUB-AIGUES EVOLUTIVES PSEUDO-CIRRHOGENES

Dans ce chapitre se classent 3 de nos hépatites, formes subaiguës qui ont évolué soit par leur allure clinique, soit par leur aspect histologique comme des cirrhoses.

GA... Aline (obs. 108 FR 3 268)

2 ans et demi. Pas d'antécédent particulier.

L'enfant a présenté en Octobre 1965 -et un mois après une de ses soeurs- un ictère apparemment banal et pour lequel elle a reçu un traitement de Cortancyl à faibles doses (5 mg par jour). La durée de l'ictère semble ne pas avoir dépassé une semaine.

Rechute quelques jours après de cet ictère avec :

- température à 39°5
- coloration modérée des téguments
- foie débordant de 4 travers de doigts.

Et apparition d'une grosse rate dure qui motive l'hospitalisation le 5-11-65 dans le service du Docteur BERTOYE.

Il n'existe ni syndrome oedémateux
ni signe d'hypertension portale
ni hémorragies

Le tableau biologique est le suivant :

- Prothrombine 47 %
- Gammaglobulines 34 %
- Albumine 45 %
- Bilirubine conjuguée 75 mg
- Cholestérol total/estérifié 0,37
- SGOT 1 200 u.
- SGPT 450 u.
- Phosphatases alcalines 16,4 u. Bodanski.

Il existe parallèlement une granulopénie (9 % de Polynucléaires), une réaction tuberculinique positive avec image ganglionnaire à la scopie. Devant l'aggravation du tableau hépatique et surtout de la splénomégalie, on pense donc à une évolution pseudo-cirrhogène de l'hépatite.

Et la Ponction biopsique du foie faite le 9-11-65 va montrer :

- un parenchyme peu modifié
- une fibrose extensive au niveau des espaces-portes sans aucun élément spécifique, ni infiltration inflammatoire.

L'enfant reçoit donc un traitement comportant :

- Cortancyl 2 mg/kg
- Extraits de foie
- Vitamines B et K
- Isobenzactyl

Le 29-11-65, l'enfant rentre dans le service où l'on peut constater les mêmes signes inchangés : gros foie, grosse rate dure et tableau biologique d'insuffisance hépatique grave.

Le traitement hormonal commencé le 9 novembre est continué aux mêmes doses, et l'on assiste à une amélioration de tous les signes :

Le 13-1-66 : rate normale, foie à 2 travers de doigt, biologie normalisée :

- Prothrombine 82 %
- Bilirubine totale 4 mg
- Tests de floculation ++
- Mac Lagan 3, 7
- Hanger +
- Rouge colloïdal ++
- Gammaglobulines 16 %
- Transaminases normales.

Dans ces conditions le cortancyl est arrêté fin Janvier et l'on peut considérer l'enfant comme guérie.

Revue en mai 1966, l'enfant va bien, son état général est excellent. Du point de vue clinique, seul le foie est encore un peu gros.

Examens biologiques du 10-5-66 :

- gammaglobulines 17 %
- Hanger +++
- Mac Lagan 3, 8
- Floculation +++
- Rouge colloïdal +++

Nous retrouvons aussi l'observation suivante :

DR... Camille (obs. 107, F 1 639)

Née à Oran en 1948, entrée dans le service en Août 1955 car c'est la 4^e rechute d'un ictère qui évolue depuis 1 an.

A l'entrée : bon état général apparent sans température

foie dur de 2 travers de doigt

rate palpable molle

taches ecchymotiques des membres inférieurs.

Mais rapidement le foie et la rate augmentent de volume, il y a un petit fébricule oscillant entre 37 et 38°2 une circulation collatérale apparaît sans ascite.

Devant ce tableau est institué un traitement d'hydrocortisone (100 mg.) Il n'y a pas eu de biopsie hépatique, mais la biologie est assez évocatrice d'un tableau d'insuffisance hépatique grave :

- Prothrombine 50 puis 39 %
- Bilirubine totale 13 u. HVDB
- Cholestérol 1,13
- Tests hépatiques Mac Lagan 12 u.
- Gros +
- Hanger ++++
- Protéines totales 66 g
- Sérine/globuline 0,8

La malade n'a présenté aucun trouble clinique particulier et sort en Octobre avec de petites doses de corticothérapie.

"Va mieux tout en conservant un très gros foie et une grosse rate".

Nous n'avons pas revu l'enfant ultérieurement mais le médecin traitant signale que quelques années après l'enfant était en excellente santé.

Plus intéressante encore est l'observation de cet enfant considéré pendant plus de 7 ans sur la foi des examens histologiques comme porteur d'une cirrhose vraie et chez lequel on a eu la surprise d'assister après ce long délai à la guérison des signes histologiques. Il s'agissait là d'une forme d'emblée sub-aiguë.

PR... André (obs. 109 FR 1 684)

Hormis des convulsions à l'âge de 2 mois et demi, l'enfant n'a présenté aucun trouble particulier. Ceux-ci vont commencer le 16 juin 1957 par un ictère.

L'enfant a deux ans et demi.

Puis en huit jours constitution rapide d'une ascite très importante avec circulation collatérale, oedèmes généralisés, foie de 3 TD et mauvais état général tandis que l'ictère a disparu.

L'enfant rentre alors dans le service (12-7-57) et l'installation brusque de ce syndrome d'HTP est rapportée à une cirrhose post-ictérique en raison des signes biologiques :

- Albumine 25 %
- Gammaglobulines 25 %
- Prothrombine 54 %
- Tests hépatiques perturbés
- Protides totaux : 42 g.

La péritonéoscopie est normale.

Et une première ponction-biopsique du foie (23-7-57) montre des cellules hépatiques normales avec surcharges biliaires.

Le petit malade a été mis dès le 15-7-57 à 10 mg/jour de cortancyl, traitement qui sera poursuivi jusqu'en juin 1958.

L'enfant s'améliore un peu cliniquement, l'ascite après évacuation ne s'est jamais reproduite, et les oedèmes périphériques ont fondu ; mais le foie est toujours gros, et la B.S.P. montre une rétention très anormale.

Deux P.B.F. successives en septembre puis décembre annoncent enfin la cirrhose : souffrance cellulaire hépatique, sclérose jeune peu inflammatoire.

Nouvelle biopsie hépatique 2 ans plus tard (Dc MOURIQUAND) : cirrhose annulaire marquée ; travées collagènes denses mais cellules sans signe de souffrance. Les espaces de Kiernan sont le siège d'infiltrations inflammatoires nombreuses de même que le parenchyme. Les cellules de Kupffer sont hyperplasiées et hypertrophiées (décembre 1959).

On ne revoit plus l'enfant jusqu'en février 65, période pendant laquelle l'enfant ne présente rien de particulier, mange et se développe à peu près normalement.

Puis à cette date la mère le ramène ayant constaté depuis 6 mois environ :

- anorexie progressive
- amaigrissement
- agitation
- retard scolaire

À l'examen le foie est encore à 2 travers de doigt, il n'y a pas de circulation collatérale, la rate est à peine perçue.

Et chose surprenante, la ponction biopsique montre un tissu hépatique normal.

Quant à la biologie elle est normale elle aussi :

- tests hépatiques normaux
- BSP normale
- Prothrombine 100 %
- S/G 1,57
- Gammaglobulines 17 %

On peut donc affirmer la guérison de cet enfant malgré quelques petits troubles séquellaires que l'on doit ou non rapporter à l'hépatite.

Il est intéressant de remarquer que ces trois hépatites furent étiquetées pendant longtemps cirrhoses en raison du tableau clinique, biologique et même histologique et l'évolution a montré qu'il en était tout autrement.

Ainsi aucun de ces 3 cas n'entre en réalité dans le cadre des cirrhoses.

C'est dire la difficulté de diagnostic et de pronostic de ces formes pseudo-cirrhogènes.

III - LES CIRRHOSSES

Nous aborderons maintenant le problème de l'évolution cirrhogène de ces hépatites, chapitre diversement apprécié par ceux qui se sont intéressés à ce sujet : pour les uns complication exceptionnelle, pour les autres hantise de toute hépatite.

Nous pouvons faire ressortir de nos observations 2 points essentiels :

- sur 109 hépatites nous n'avons pas eu de cirrhose
- son diagnostic a été souvent évoqué et même affirmé puisqu'en particulier un de nos enfants a été considéré pendant 7 ans comme une forme cirrhogène, et que les guérisons obtenues étaient à l'encontre de ce diagnostic.

Parallèlement, on peut se demander qu'elle est la fréquence de la cirrhose post-hépatitique dans la littérature, et pourquoi elle soulève tant de problèmes diagnostiques et pronostiques.

1 - Plusieurs difficultés entravent cette étude :

Difficultés cliniques : il n'est pas toujours certain qu'une cirrhose récemment diagnostiquée doive être nécessairement rapportée à une hépatite antérieure que l'anamnèse a ou n'a pas retrouvée (RUGGERI).

D'autre part certaines épidémies semblent plus cirrhogènes que d'autres.

Difficultés anatomiques : il existe pour l'histologiste des états évocateurs de cirrhose, mais trop vite catalogués tels, alors qu'en fait l'évolution va montrer qu'il ne s'agit que d'une sclérose qui aura pu se stabiliser, ou d'un état de pré-sclérose réversible.

Difficultés biologiques : la signification des explorations biologiques et leur valeur pronostique n'est pas toujours facile à apprécier.

Ces difficultés expliquent les différentes appréciations portées sur la cirrhose : ainsi chez l'adulte où la cirrhose méta-ictérique a été souvent étudiée, les statistiques donnent à l'hépatite virale une évolution cirrhogène dans 3 à 15 % (Assises de Médecine 1958). Pour d'autres la proportion est minime et R. BRETTE à Lyon la considère comme exceptionnelle.

2 - Que penser de la cirrhose chez l'enfant

Depuis l'observation princeps de WALLGREEN chez l'enfant en 1930, l'évolution cirrhogène est maintenant admise en matière de pédiatrie et les observations se sont multipliées, au point que l'on a pu dire que cette éventualité devenait de plus en plus fréquente chez l'enfant.

a) Place de la cirrhose dans la pathogénie infantile : la cirrhose est un phénomène rare de l'enfance (P. MONNET et A. SAINT-PIERRE) et suivant une proportion de JOSSELIN DE JONG rapportée par de FERRON, il n'y aurait que 1,6 cirrhoses d'enfant pour 100 cirrhoses d'adulte.

Et parmi ces cirrhoses infantiles la cirrhose post-hépatitique y occupe une place variable :

- 2 sur 36 cirrhoses dans une statistique d'AUVERT
- 8 sur 98 pour GRAIG
- Mais ALAGILLE pense que 70 % des cirrhoses sont de nature post-hépatitique, statistique alourdie par la fréquence de l'évolution cirrhogène de l'hépatite néo-natale.

b) Quant à la fréquence de la cirrhose dans les séquelles d'hépatite chez l'enfant, on peut relever dans la littérature :

- SEIGNERMAN 1/60 hépatites
- SCHREIER 5 cirrhoses mortelles/850 cas
- SARROUY 1/45
- ENE 1/91
- MURPHY et JOHNS 1 cirrhose à développement rapide sur 40 hépatites.

De nombreuses statistiques n'en comportent pas :

- GRAIG 0/200
- WEBB 0/41
- HORSTMANN 0/118

Soit une proportion moyenne de 0,6 % (contre 3 et même 15 % chez l'adulte).

3 - Les différentes formes de cirrhose

L'allure tant clinique qu'anatomique revêt un polymorphisme extrême, compliquant ce problème et des classifications nombreuses ont été proposées.

Selon la chronologie des troubles, on peut schématiser avec CACHIN différentes formes :

- cirrhose précoce et rapide, c'est la forme sub-aiguë cirrhogène.
- cirrhose de MOSSE-MARCHAND-MALLORY évoluant progressivement vers la mort, d'un seul tenant avec la maladie initiale ou entrecoupée de quelques phases de rémission, c'est la forme la plus fréquente.
- à l'opposé la forme post-ictérique d'évolution lente : on croirait le malade guéri bien que quelques épreuves biologiques soient encore perturbées, mais au bout de quelques mois ou années une cirrhose s'installe de façon insidieuse.
- CHABROL puis GIRAUD et CAZAL individualisèrent une forme spéciale, caractérisée par son pronostic bénin, l' "ictère cirrhogène réversible".

On a ainsi rapporté un grand nombre de ces formes dites cirrhogènes et évoluant vers la guérison. Citons chez l'enfant les observations de TURPIN, CRISMER, ETEVE, et une relevée dans la thèse de BOUCHER à Lyon.

Nos 3 observations d'hépatites sub-aiguës évolutives considérées dans un délai parfois important comme des cirrhoses pourraient faire partie de ce cadre.

En fait les critères des cirrhoses sont histologiques, et théoriquement la cirrhose n'est pas réversible, nos observations sont en fait des hépatites sub-aiguës pseudo-cirrhogènes.

On peut aussi se demander si un certain nombre de cas de la littérature, étiquetés cirrhoses post-hépatitiques ne sont pas semblables à nos observations.

4 - Comment expliquer ces difficultés diagnostiques et pronostiques (et ces phénomènes que la littérature qualifie de réversibles) ?

Elles reposent surtout sur des difficultés d'interprétation des images histologiques.

a) Dans certains cas le diagnostic de cirrhose est porté chez l'enfant sans que soit exigé l'ensemble des critères habituels (de FERRON).

b) Par ailleurs, certains signes histologiques de sclérose ont été décrits au cours des ictères infectieux aggravés. ORCEL constate que "la simple étude d'un foie d'ictère aggravé infectieux montre que l'évolution cirrhogène y est souvent esquissée dans ses grandes lignes". Et Ch. SARROUY a pu constater sur de nombreuses ponctions biopsiques ces mêmes phénomènes.

c) Les modifications du collagène mises en évidence par les colorations trichromiques, associées à une réaction inflammatoire importante, pourraient répondre à des modifications physico-chimiques réversibles différentes de la sclérose confirmée, sorte de pré-collagène (FAUVERT, HARTMANN, et c'est à Lyon l'opinion de J. FEROLDI).

d) Les interprétations de TURPIN, DARNIS, et LAFOURCADE se fondent sur les études au microscope électronique : la prétendue sclérose que le trichrome de MASSON colore uniformément en microscopie optique, apparaît toute différente au microscope électronique : c'est un magma polymorphe fait de produits de désintégration des hépatocytes, de cellules sanguines, d'histiocytes et de macrophages, sans développement important de conjonctif. "Il est probable que les prétendues scléroses régressives, jugées sur préparations trichromiques, ne soient pas toujours réelles au sens histio-chimique du terme". Et pour étayer ces hypothèses, les auteurs rapportent l'observation d'un enfant de 2 ans et demi dont les ponctions biopsiques et la scène clinique évoquaient un état de cirrhose et qui a guéri.

Cette démonstration paraît intéressante, mais comme le fait remarquer CRISMER "il n'en reste pas moins vrai que ce conglomerat fait souvent le lit d'une véritable sclérose cirrhogène si une intervention heureuse, en l'occurrence la corticothérapie, ne vient pas interrompre le cours normal de l'affection".

e) Les possibilités de guérison semblent varier suivant l'âge. CRISMER constate que les formes dites "réversibles" se situent dans une moyenne d'âge de 26 ans, les formes "irréversibles" dans une moyenne de 54 ans.

Pour LIANG et TUNG le pronostic est excellent en dessous de 16 ans car la régénération hépatique se ferait toujours suffisamment. R. BRETTE situe même cet âge critique à 50 ans.

Et avec eux de nombreux auteurs pensent que l'augmentation du pourcentage des cirrhoses est fonction de l'âge : les plus grandes possibilités de régénération hépatique chez les enfants expliqueraient leur plus grande facilité à surmonter d'importants désordres de leur tissu hépatique.

IV - PATHOGENIE DES FORMES EVOLUTIVES

Elle est encore très controversée et les facteurs qui commandent l'évolutivité des lésions sont encore mal précisés ;

- On a pu voir une recrudescence de ces formes dans les dernières années, et certains ont pu penser que la virulence de l'agent causal était augmentée.

- ou qu'il s'agissait plus spécialement d'un virus dit sclérogène (NICOLAU)

- l'état du foie lors de l'atteinte initiale pourrait être un facteur adjuvant dans l'évolution : citons le rôle prépondérant de l'alcoolisme, expliquant en grande partie la plus grande proportion de cirrhoses post-hépatitiques chez l'adulte.

- Les lésions initiales elles-mêmes pourraient, par la gêne fonctionnelle entraînée, entretenir la sclérose, laquelle par un cercle vicieux retentirait sur le parenchyme. Ou bien que le passage de la nécrose initiale à la sclérose serait préparée et entretenue par la prolifération de structures tubulaires.

- La théorie immunologique semble assez séduisante : la production de toxines hépatiques autogènes telles que les avait déjà entrevues FIESSINGER, entretiendrait la chronicité des troubles (travaux de COHEN et de MACKAY). Cette hypothèse paraît intéressante expliquant l'hypergammaglobulinémie qui les accompagne et les résultats obtenus par les corticoïdes.

Des phénomènes L. E. ont été décrits dans ces cas d'hépatites évolutives (MACKAY). NEUMAN les a repérés dans 2 cas dont l'un a guéri après hormonothérapie et il écrit : "Il est probable que l'atteinte virale du foie mène la cellule hépatique à acquérir des propriétés antigéniques qui déclenchent la formation d'anticorps (auto-anticorps) ceux-ci entretiennent et aggravent l'atteinte immunologique de la cellule hépatique, en perpétuant la chronicisation de l'hépatite ; d'autre part, ils provoquent la formation du phénomène L. E. Comme ces anticorps se trouvent dans la fraction gamma-globulinique du sérum, l'hypergammaglobulinémie de nos malades plaide dans le même sens".

On a pu ainsi penser que l'hépatite lupoïde devait être replacée dans le groupe des hépatites aiguës ou chroniques, en fait, on ne retrouve dans les hépatites évolutives avec phénomènes L. E. aucune autre modification clinique ou biologique de l'hépatite lupoïde et encore moins de l'hépatite lupique du L. E. D. (CACHIN, DEBRAY).

Ces phénomènes L.E. ne sont donc que la manifestation d'une maladie auto-entretenu.

Tout ceci n'en est pas moins un argument en faveur de la cortico-thérapie puisque la cortico-surrénale réduit les phénomènes immunitaires. Cela nous amène à envisager le traitement de l'hépatite.

CHAPITRE V

LA THERAPEUTIQUE

L'hépatite -comme toute virose- n'a pas reçu encore de traitement spécifique, celui-ci ne peut être que symptomatique et encore bien imprécis.

Les auteurs semblent s'accorder en ce qui concerne le traitement des formes graves mais celui des formes bénignes est encore très discuté.

I - LE TRAITEMENT DES FORMES BENIGNES

Il s'agit moins de traitement curatif que de l'essai de prévention des formes compliquées qui reste le point le plus intéressant de ce chapitre.

a) Le repos au lit strict semble être une des armes les plus efficaces : il doit être maintenu jusqu'à disparition complète de l'ictère puis suivi d'un demi-repos. Certains ont pu contester son efficacité mais il reste pour la quasi-unanimité des auteurs l'indication la plus impérative. Nous avons pu nous-mêmes constater que les enfants hospitalisés et maintenus au repos n'ont présenté ni rechute, ni complications immédiates.

b) Le régime, objet de remaniements profonds pendant ces dernières années est maintenant un régime équilibré et assez large,

- outre la ration de glucides,
- il comporte des protides apportées surtout pas des viandes grillées
- et les lipides formellement proscrits autrefois sont donnés en quantité normale (excluant les graisses cuites et les fritures).

c) La thérapeutique fait appel à l'arsenal de vitamines, extraits hépatiques, protecteurs hépatiques dont aucun ne semble ni tellement efficace, ni indispensable.

Parmi les thérapeutiques d'ordre métabolique, nous avons utilisé une catalase* (enzyme d'oxydation intervenant dans la synthèse de l'ATP). Son emploi est fondé sur la constatation d'une altération très précoce des processus de phosphorylation hépatique par défaut de cet ATP. Le taux sérique de catalase aurait effectivement été trouvé bas dans les hépatites virales (TURCU).

Les tétracyclines ont été abandonnées en raison de leur inefficacité.

d) Quant à la corticothérapie, sa prescription systématique au cours des formes d'allure bénigne est de plus en plus controversée.

Un certain nombre d'hépatologues français parmi lesquels CATTAN, M. GIRARD et surtout CAROLI se sont faits les défenseurs de l'emploi des corticoïdes devant toute hépatite virale. Mais de plus en plus les cliniciens français (BOIVIN, FAUVERT, PLAUCHU, LEVRAT, REYNAUD, VACHON) et la quasi totalité des auteurs anglo-saxons prônent l'abstention thérapeutique hormonale dans ces formes banales.

Les arguments en faveur de la corticothérapie sont fondés sur :

- son action anti-inflammatoire
- son action sur les processus immunitaires dans la pathogénie des formes chroniques et cirrhotiques
- son action cholérétique -et pour CAROLI elle favoriserait la désobstruction des fines voies biliaires intra-hépatiques
- son action sur l'état général qui semble généralement admise, avec raccourcissement de la maladie (travaux de COLSON, REYNAUD, et PORTILLO chez l'enfant).

Contre cette conduite thérapeutique se sont érigés un certain nombre de faits :

- Tout d'abord l'effet de la corticothérapie ne serait pas toujours aussi spectaculaire que certains auraient pu le croire (LEVRAT, PLAUCHU, GAUBERT, BOIVIN, de RITIS).

* OPTIDASE des Laboratoires SOLAC.

- Les complications de la corticothérapie demeurent : si les complications digestives et neuropsychiatriques sont rares chez l'enfant, et l'ostéoporose et l'hyperglycémie facilement réversibles, si l'arrêt de la croissance et l'obésité ne sont pas un véritable inconvénient dans un traitement à court terme, le risque d'aggraver une infection bénigne ou latente n'est pas négligeable (varicelle en particulier). Quant à l'hypertension artérielle, la rétention hydrosaline ou l'hypokaliémie, une surveillance bien conduite et l'emploi de corticoïdes appropriés éviteront ces accidents.

Son action préventive sur les complications est le problème le plus intéressant, mais encore très discuté.

- prévention des rechutes : les premières publications de COLBERT puis d'EVANS avaient fait apparaître que le traitement hormonal favoriserait les rechutes et leur gravité : mais l'emploi de corticoïdes nouveaux, et surtout la prescription de traitements bien menés semblent avoir fait disparaître ces craintes. "Mieux vaut l'abstention de toute corticothérapie qu'une corticothérapie incorrecte" (CACHIN), c'est-à-dire des doses suffisantes, prolongées et instituées le plus tôt possible. Pour CAROLI, MAINGUET, COLSON, CACHERA, les corticoïdes éviteraient les rechutes, mais d'autres restent sceptiques sur cette affirmation : REYNAUD, LARGAN.
- prévention de la sclérose : là encore leur action n'est pas démontrée formellement : si CRISMER, FRITZ font de cette prévention un de leurs meilleurs arguments en faveur du traitement systématique de toute hépatite, d'autres auteurs tels BOUDIN, REYNAUD ont observé des évolutions cirrhogènes d'hépatites traitées par dérivés cortisoniques et CACHIN pense que ceux-ci ne peuvent empêcher le passage à la chronicité. A l'opposé, SIEGENTHALER en Suisse signale avoir constaté la disparition des formes aggravées depuis l'emploi large des corticoïdes.
- prévention des ictères graves : il n'y a pas là non plus de démonstration évidente et PERNOD sur 8 ictères graves rapporte 2 cas traités dès le début de leur maladie par corticothérapie.

II - TRAITEMENT DES FORMES COMPLIQUEES

Bien moins contesté est le traitement des formes compliquées, il comporte :

- La corticothérapie : tous s'accordent pour admettre son indication impérative dans les formes compliquées :

- . complications mineures : vomissements, asthénie, anorexie, fièvre de façon importante ou prolongée
- . formes prolongées avec ictère de plus de 3 semaines
- . formes évolutives où son intérêt est indiscutable
- . formes cirrhogènes : les corticoïdes donnent une amélioration rapide mais passagère dans les formes décompensées- et le pronostic peut être bon dans les formes débutantes (PERGOLA).
- . ictère grave où la corticothérapie est employée sans grands résultats malgré quelques observations spectaculaires de guérison.

- Les antibiotiques et tout particulièrement l'Auréomycine sont utilisés dans les cirrhoses, pour leur action sur les microbes à tropisme intestinal.

- Les tubages duodénaux sont intéressants dans les formes prolongées.

- La chirurgie trouve son indication dans les formes prolongées et résistantes à tout traitement : cholecystostomie éventuelle avec drainage dont l'efficacité a été démontrée mais non expliquée ; et la neurectomie péri-artère hépatique (MALLET-GUY).

- Quant à l'ictère grave, il comporte outre la corticothérapie et les antibiotiques, une rééquilibration humorale, et des traitements d'ordre métabolique, en particulier acide glutamique, arginine (qui ne peut être efficace que s'il existe un taux hépatique d'arginase suffisant).

L'intérêt de la corticothérapie (cure de prednisone aux doses de 2 mg/kg et par jour) et du repos peut être schématisé par le tableau suivant :

102 f. d'allure bénigne	88 traitements banaux avec repos	72 évolutions favorables 3 f. évolutives à minima 1 f. pseudo-cirrhogène 5 f. prolongées 7 rechutes
	9 corticothérapies avec repos	8 évolutions favorables 1 f. pseudo-cirrhogène (après un traitement à très faibles doses)
	5 pas de repos pas de corticothérapie	1 convalescence traînante 2 f. prolongées 2 rechutes
6 f. intenses d'emblée	4 traitements banaux	1 convalescence traînante 2 évolutions favorables 1 f. pseudo-cirrhogène
	2 corticothérapies	2 évolutions favorables
1 f. anictérique	traitement banal	évolution favorable

ETUDE COMPARATIVE DE TROIS SORTES DE TRAITEMENT

Par ailleurs, nous avons conduit une étude biologique comparant l'efficacité de trois sortes de traitement :

- traitement banal
- traitement par catalase *
- traitement par corticoïdes

Il s'agit de groupes de malades atteints d'hépatite ictérigène apparemment banale et choisis au hasard. (Nous avons volontairement éliminé de cette étude les hépatites qui présentaient d'emblée des signes de gravité ou des manifestations inhabituelles).

21 malades (groupe 1) ont été mis au repos simple, associé dans certains cas à un traitement par vitamines ou par extraits hépatiques.

15 malades (groupe 2) ont été traités par une catalase (Optidase) à la dose d'une injection intramusculaire quotidienne pendant 3 à 4 semaines.

9 malades (groupe 3) ont reçu du Cortancyl à la dose de 2 mg par kg de poids chaque jour et pendant le même temps.

Tous ces enfants ont été hospitalisés et maintenus au lit pendant la période de l'ictère et les premiers jours de la convalescence. Ils ont reçu un régime alimentaire atoxique, de type hépatique.

LES CRITERES EVOLUTIFS1/ Cliniquesa) Durée de l'ictère (figure 1)

Nous avons considéré le cap de 15 jours comme la limite d'un ictère de brève durée.

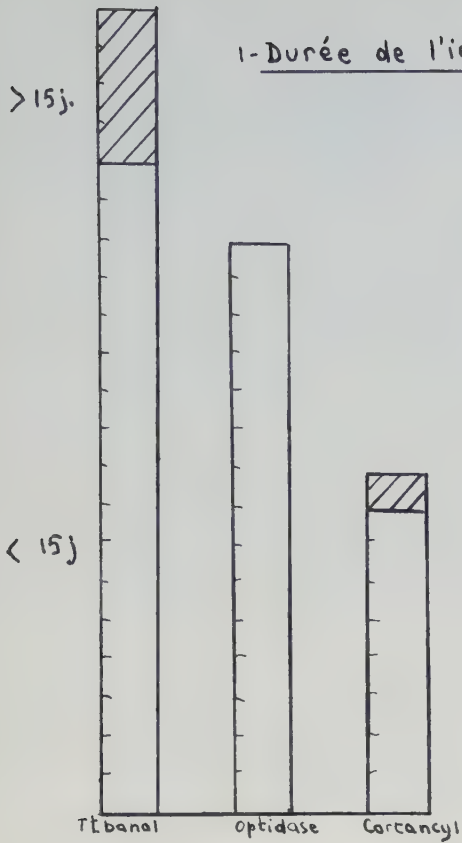
Parmi 21 malades du groupe 1 : 4 soit 19 % ont eu un ictère dépassant la durée normale de 15 jours.

Parmi les 15 malades du groupe 2, aucun ictère n'a dépassé 15 jours.

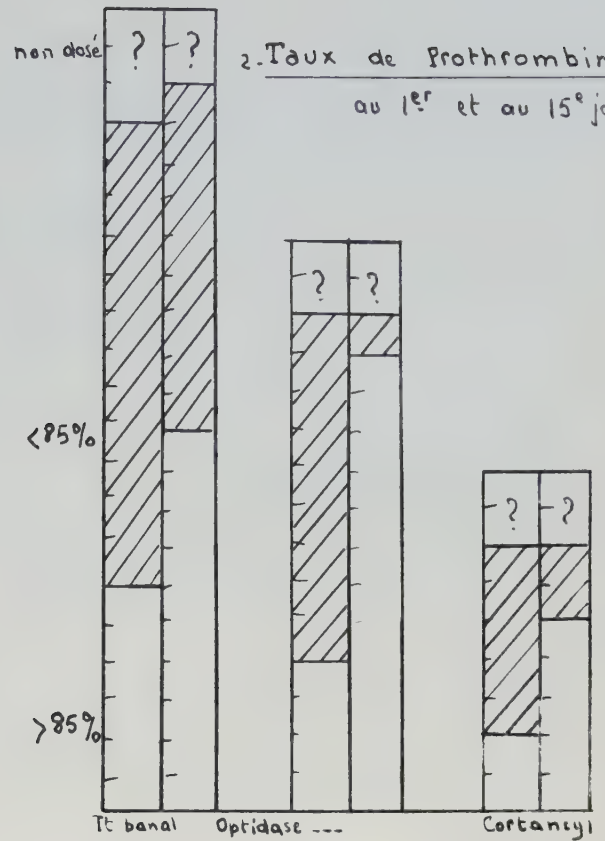
Parmi les 9 malades du groupe 3, un seul soit 11 %, a eu un ictère de plus de 15 jours.

* OPTIDASE des Laboratoires SOLAC.

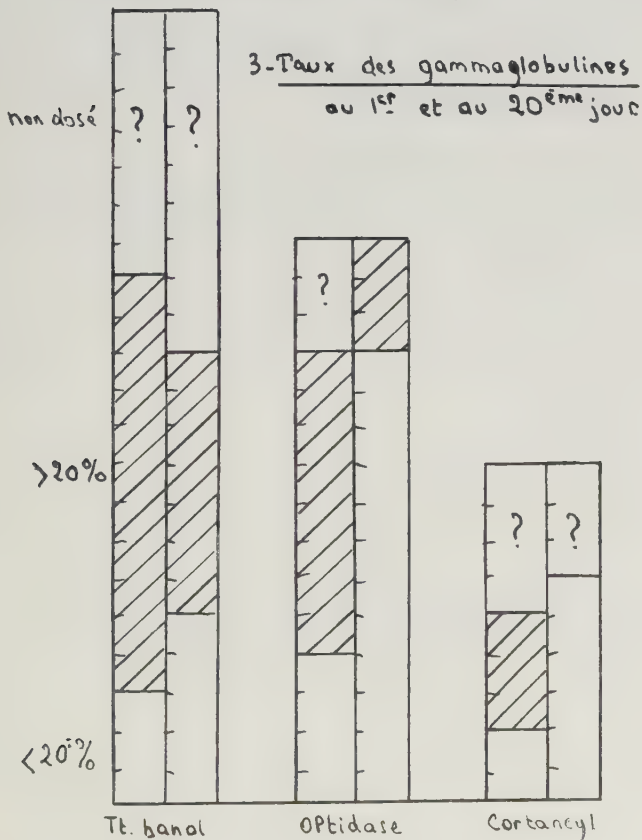
1- Durée de l'ictère



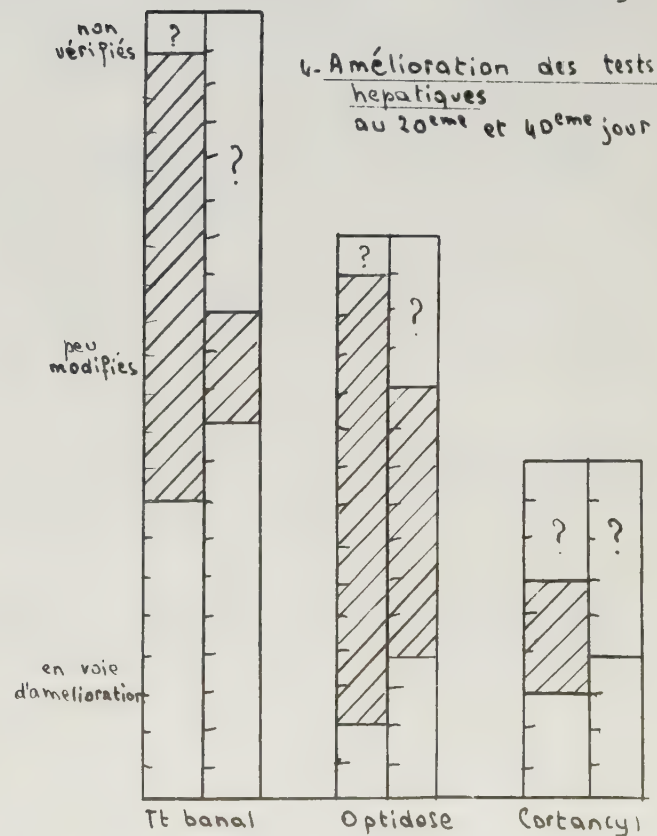
2- Taux de Prothrombine au 1^{er} et au 15^e jour.



3- Taux des gammaglobulines au 1^{er} et au 20^eme jour



4- Amélioration des tests hepatiques au 20^eme et 40^eme jour.



Lorsqu'ils ont été vérifiés, les taux de bilirubine sanguine ont confirmé ces données cliniques.

b) Prévention des rechutes

Trois rechutes ont été observées chez les malades du groupe 1, alors qu'il n'y en a pas eu chez les malades des autres groupes.

c) Signes fonctionnels

Sur le plan de l'état général, de la durée de la convalescence et de l'existence de troubles digestifs séquellaires, la comparaison des 3 groupes de malades n'apporte pas d'éléments hautement significatifs ; si ce n'est que les troubles secondaires à l'hépatite apparaissent volontiers dans les formes prolongées, le groupe 1 a comporté un certain nombre de convalescences traînantes.

On signale généralement chez l'adulte une amélioration plus rapide de l'état général chez les malades traités par les corticoïdes. Nous n'avons rien constaté de tel chez nos enfants ; il est vrai que contrairement à l'adulte, l'enfant retrouve très vite et spontanément entrain, appétit et que son état général s'améliore en quelques jours.

2/ Biologiques

En revanche, les contrôles biologiques ont fait apparaître des différences appréciables entre les trois groupes de malades.

Les taux de bilirubine

Ils évoluent grossièrement parallèlement à l'ictère.

Les tests de floculation (figure 4)

Ces épreuves demeurent très longtemps perturbées chez les malades atteints d'hépatite, et toutes les fois qu'elles ont été pratiquées elles se révélaient encore anormales au 40e jour, mais souvent en voie d'amélioration.

Parmi les 21 malades du groupe 1, 3 seulement avaient encore au 40e jour des tests inchangés et très anormaux mais 8 malades n'ont pas eu de contrôle à cette date.

Dans le groupe 2, 7 sujets avaient encore des tests peu ou pas modifiés et 4 n'ont pas été contrôlés.

Chez les malades du groupe 3, les tests hépatiques étaient en bonne voie d'amélioration au 40e jour, et n'ont pas été vérifiés chez 5 malades.

Mais on sait que les tests hépatiques sont toujours très longs à se normaliser sans pour autant avoir de valeur pronostique péjorative.

Le taux de prothrombine (figure 2)

Il est généralement considéré comme un bon test de dysfonctionnement hépatique. En tenant pour normal un taux supérieur à 85 % nous avons trouvé au début de l'ictère un taux de prothrombine abaissé chez 26 malades sur 38 qui eurent ce dosage pratiqué.

Au 15e jour d'évolution* il n'y avait que peu d'amélioration chez les malades du groupe 1, alors que dans le groupe 2 tous les taux étaient normalisés sauf 1. Quant au 3e groupe, deux malades conservaient un taux de prothrombine inférieur à la normale.

L'évolution de la transaminasémie

Sa baisse rapide habituelle rend ce sujet de comparaison moins intéressant, et n'a pas permis d'objectiver de différences significatives entre les divers groupes.

Les transaminases qui persistaient élevées dans le premier groupe coïncidaient généralement avec un ictère prolongé.

Le taux des gammaglobulines sériques (figure 3)

Il est plus intéressant à étudier puisque la persistance d'un taux élevé signe l'évolutivité de l'hépatite. Il a montré qu'au début de la maladie il était élevé, supérieur à 20 % chez la plupart des malades. Au 20e jour, il n'y avait pratiquement pas de modification chez les malades du groupe 1, presque tous les dosages pratiqués chez les malades du groupe 2, et la presque totalité du groupe 3 étaient normaux.

CONCLUSIONS

De cette étude, il ressort que la Corticothérapie et la Catalase pourraient avoir une efficacité du même ordre pour le traitement des hépatites infectieuses ictérigènes : raccourcissement de la durée de l'ictère, prévention des rechutes, amélioration de certains tests biologiques (dont les plus importants en ce qui concerne le pronostic : taux de prothrombine, et de gammaglobulines).

* Il n'a pas été pratiqué de test de Koller.

1 - L'utilisation de l'OPTIDASE paraît donc intéressante et l'absence de toute toxicité expérimentale justifie son emploi dans toute hépatite. (Cette note optimiste pourrait peut-être être tempérée par le nombre restreint des malades soumis à cette thérapeutique).

2 - Quant à la corticothérapie, on peut penser :

- Que dans les formes banales, elle ne paraît pas d'une nécessité absolue, puisque dans 98 cas où elle n'a pas été pratiquée, on note 72 % d'évolutions favorables (voir tableau p. 75).

Le nombre -encore trop restreint- de nos traitements hormonaux ne nous permet pas de tirer argument de son efficacité. Mais après confrontation de notre étude avec celles de la littérature, il ne semble pas possible de prévoir à coup sûr l'effet préventif de la Corticothérapie sur les complications. Cette incapacité et le peu d'amélioration clinique chez l'enfant qu'elle donne à la phase aiguë, jointe à l'existence d'incidents possibles, semblent aller à l'encontre de sa prescription dans les ictères banaux.

- Dans les formes intenses d'emblée la corticothérapie doit être utilisée systématiquement : dans les 2 cas où elle a été employée, l'évolution a été tout à fait favorable. Dans les 4 cas traités sans corticoïdes, l'évolution a été 2 fois compliquée.

De même dans les formes aggravées (prolongées, subaiguës) ; son indication paraît impérative, lorsqu'après 15 jours, on ne constate pas l'amélioration attendue des signes cliniques et de certains signes biologiques.

3 - Par contre l'élément le plus important de la thérapeutique des formes banales pourrait être le repos, et chez les 5 malades qui ne l'avaient pas observé, l'évolution a été compliquée.

CONCLUSIONS

1/ L'hépatite de l'enfant est une maladie essentiellement bénigne et dans ses formes évolutives mêmes son pronostic peut être considéré comme volontiers favorable :

Sur 109 hépatites, nous n'avons aucune forme mortelle :

- 101 évolutions rapidement favorables
- 0 ictère grave
- 5 formes évolutives à minima dont 1 guérie et 2 en voie de guérison
- 3 formes sub-aiguës pseudo-cirrhogènes guéries.

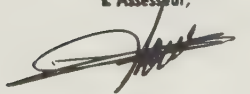
2/ La cirrhose est tout à fait exceptionnelle -et nous n'en avons pas observé-. Mais son diagnostic souvent délicat rend son appréciation difficile dans les séquelles d'hépatite.

3/ Le repos au lit tant que persiste l'ictère semble le point le plus important de la thérapeutique.

4/ La grande bénignité de l'hépatite dans la majorité des cas rend inutile la corticothérapie qui doit être réservée aux formes graves et de longue durée - soit avec persistance de perturbations biologiques pendant plusieurs mois, et en particulier élévation du taux de gammaglobulines pendant plus de 3 mois. - soit réalisant un tableau d'hépatite sub-aiguë évolutive pseudo-cirrhogène. Elle doit être dans ces cas intense et suffisamment prolongée.

Cependant le petit nombre de cas traités dans notre statistique ne nous permet pas de juger de son efficacité réelle.

VU, le Doyen :
Pour le Doyen,
L'Assesseur,

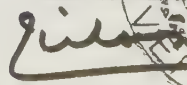

J. DORCHE

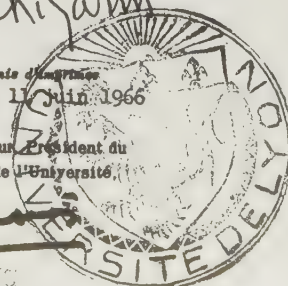
Le Président de la Thèse :



VU et permis d'imprimer
LYON, le 11 Juin 1966

Le Recteur, Président du
Conseil de l'Université,


P. LAROCHE



BIBLIOGRAPHIE

- ALAGILLE D. - Le complexe prothrombinique dans l'exploration fonctionnelle de la cellule hépatique.
Rev. Intern. hépatologie 1954, 4, p. 1.
- ALAGILLE D. - Les ictères du grand enfant.
Dans DEBRE-LELONG Pédiatrie Edit. Flammarion 1962.
- ALAGILLE D. - Les cirrhoses infantiles.
Dans DEBRE-LELONG Pédiatrie. Edit. Flammarion 1962.
- ALAGILLE D. - Les gros foies du nourrisson et de l'enfant.
Rev. Prat. 1962, 12, 32, p. 3 453.
- ALBOT G. - CORTEVILLE M. - La réaction de floculation au Rouge Colloïdal : test de l'hépatite mésenchymateuse et de la cirrhose.
Sem. Hop. Paris 1952, 28, p. 1 975.
- ALBOT G., NEZELOF Ch. - La régénération hépatique.
Presse Med. 1955, 86, p. 1 813.
- ALBOT G. et coll. - Les hépatites virales ictérogènes.
Sem. Hop. Paris 1962, 9, 2, p. 517.
- AUVERT - Les cirrhoses de l'enfant avec hypertension portale.
Rev. int. hépatologie 1955, 5, 8.
- ASSISES de médecine : Cirrhoses. Mai 1958.
- BADER J.P. - Ictères par hépatites virales A et B.
Encycl. Med. Chi. 1957, p. 26 405 A 10.
- BAJOLET S. - A propos des hépatites anictériques.
Thèse Paris 1964.
- BARDIER A., BOUISSON H., RIBET A. - Les cirrhoses de l'enfant.
Toulouse Med., 1954, 55, p. 465.
- BERTHELOT J. - Les formes prolongées de l'hépatite virale.
Rev. Med. 1964, p. 987.

- BOIVIN P. et FAUVERT R. - L'exploration fonctionnelle du foie dans les hépatites aiguës.
Rev. Prat. 1963, 13, 10 bis, p. 1 193.
- BOIVIN P. et FAUVERT R. - Les hépatites infectieuses.
Dans maladies du foie et des voies biliaires. Edit. Flammarion. 1963, p. 196.
- BOIVIN P. et FAUVERT R. - Valeur de l'exploration fonctionnelle du foie pour le diagnostic des ictères chez l'adulte.
Rev. Prat. 1963, 13, 10 bis, p. 1 177.
- BOUCHER S. - Contribution à l'étude de l'hépatite infectieuse épidémique chez l'enfant.
Thèse 1954 Lyon.
- BOUDIN G., LABRAH C., LEBLANC J. - Diagnostic des cirrhoses chez l'adolescent et l'adulte jeune.
Conc. Med. 1960, 82, 1, p. 787.
- BOURGEOIS M.M. - Les hépatites infectieuses et leur évolution cirrhogène.
Thèse Lyon 1961.
- BOURGEOIS N., STOPPELMAN - Oedema in acute hepatitis.
Analyse in Excerpta med. Pediatrics 1964, 18.
- BRETTE R. - Le traitement des hépatites virales.
J. Med. Lyon 20 mars 1962.
- CACHERA R. - Traitement de l'hépatite épidémique.
Sem. Hop. Paris 1955, 21, p. 1 211.
- CACHERA R., CAROLI, BOLGERT - Maladies du foie, des voies biliaires et du pancréas.
Edit. Flammarion. Paris 1963, p. 247.
- CACHIN M. - Les séquelles de l'hépatite infectieuse.
Rev. Prat, 1955, 5, 20, p. 2 071.
- CACHIN M. - Indications de la corticothérapie en pathologie hépatique.
Rev. Prat. 1960, 10, 29, p. 3 181.
- CACHIN M. - Le traitement des hépatites virales aiguës.
Con. Med. 1963, 85, 21, p. 3 365.
- CACHIN M. - Les hépatites.
Encycl. Med. Chir. 1963, p. 7 015 A 10.
- CACHIN M., PERGOLA F. - Les rechutes au cours du traitement des hépatites virales par les corticoïdes.
La Clinique, 56, 555, p. 35.
- CACHIN M., PERGOLA F. - Les étapes du diagnostic dans les ictères prolongés.
Rev. Prat. 1960, 10, 8, p. 851.
- CACHIN M., PERGOLA F., TERRIS G. - La corticothérapie dans l'hépatite infectieuse ;
Rev. Med. Franç. 1958, 39, p. 149.
- CACHIN M., PERGOLA F. et coll. - Les cirrhoses post-hépatiques. Leur traitement par les dérivés cortisoniques.
Bull. et Mem. Soc. Med. Paris 1957, 73, p. 1 010.
- CACHIN M., PERGOLA F. et coll. - Difficultés et échecs de la corticothérapie au cours des hépatites virales.
Soc. Med. Hop. Paris 1963, 114, 8, p. 719.

- CACHIN M., PERGOLA F. et coll. - L'hépatite chronique post-virale.
Sem. Hop. Paris 1964, 55, 8, p. 3 008.
- CAPPS R.B., BENNETT A.M. et coll. - Infectious hepatitis in infants and small children.
Am. J. Dis. Child. 1955, 89, 6, p. 701.
- CATHALA J. - Comas hépatiques par hépatite virale chez de grands enfants.
NOURRISSON - PARIS - 1960, 48, 6, p. 201.
- CAZAL P. - Histologie des hépatites virales.
Helv. med. Acta 1961, 28, p. 375.
- CHABROL - L'ictère épidémique et ses séquelles.
Bull. Ass. Et. Foie Nutr. 1946, 2, 21.
- COLLOQUE sur les ictères - Syndicat des médecins du Rhône. 12^e jeudi de l'hôtel de l'Europe. 24 mars 1966.
Dans Lyon Méd. 1966, 22, p. 1 473.
- COMITE O.M.S. d'experts de l'hépatite.
O.M.S. ser. rapport tech. 1964, n° 285.
- CRISMER R. - Les ictères cirrhogènes.
Actual. Hépatogastro-enter. de l'Hôtel-Dieu. 1962, edit. Masson p. 102.
- CRISMER R., DREZE Ch., ETEVE J. - L'ictère cirrhogène réversible.
Acta gastro-ent. Belg. 1961, 24, p. 222.
- DEBRAY Ch., PAOLAGGI J.A. et PAOLAGGI J.B. - L'hépatite lupoïde existe.
Sem. Hop. Paris 1965, 18, 4, p. 1 077.
- DONALD R M C
J. of Pediatrics 1963, 63, p. 916.
- ENE et Coll. - Epidemic hepatitis sequelae in children.
Analyse in Excerpta Med. Pediatrics 1963, n° 3 368.
- EVANS A.S. et coll. - Adrenal hormone therapy in viral hepatitis.
Ann. Int. Med. 1953, 38, 6, p. 1 115.
- FAUVERT R. - Modalités évolutives des hépatites virales.
Analyse in Conc. Med. Octobre 1961, p. 5 345.
- FAUVERT R., HARTMANN L. - L'exploration fonctionnelle du foie dans les ictères infectieux.
Rev. Prat. 1955, 5, 20, p. 2 083.
- FERRON A. et C. de - Les cirrhoses du foie chez l'enfant.
Presse Med. 1964, 72, 12, p. 671.
- FERRON C. de - Principales causes des cirrhoses de l'enfant.
La Med. Inf. 1961, 69, 3, p. 7.
- FIESSENGER N. - Les cirrhoses infantiles. Clinique et investigations.
Masson edit. 1946. Paris.
- FINDLAY G.M., WILLCOX R.R. - Lancet 1945, 1, 212.
- GARNIER Ch. - Considérations sur plusieurs observations d'hépatites à virus anictériques.
Thèse Paris 1959.

- GIRARD M. - Traitement curatif de l'hépatite épidémique.
Rev. Lyon Med. 1954, p. 333.
- GRAIG J.M., GELLIS S.S. - Cirrhosis of the liver in infants and small children.
Am. J. Dis. Child. 1955, 90, 6, p. 299.
- GROSSMAN A. et coll. - Chronic hepatitis with hypergammaglobulinemia in childhood.
Pediatrics. 1962, 26, 9, p. 933.
- HOFSTETTER J.R. - L'hépatite persistante.
Helvet. Med. acta 1963, 4, 5, p. 545.
- HOFSTETTER J.R. - Premières manifestations cliniques et biologiques de l'hépatite chronique et de la cirrhose post-hépatitique.
Helvet. Med. acta 1961, 28, 4, p. 604.
- HORSTMANN et coll. - Infectious hepatitis in childhood.
J. of Ped. 1947, p. 381.
- JOB J.C. - La corticothérapie en pratique pédiatrique.
La Rev. de Péd. 1965, 1, p. 59.
- JUSTIN-BESANCON L. et coll. - Hépatite cholostatique sclérogène.
Sem. Hop. Paris 1960, 36, 12, p. 729.
- JUSTIN-BESANCON L. et coll. - L'hépatite lupoïde.
Sem. Hop. Paris 1966, 57, 8, p. 2 810.
- LEVRAT M., BRETTE R., THIVOLET J. - Gravité inhabituelle des hépatites virales dans la région lyonnaise.
Rev. Int. Hépatologie 1962, 12.
- LIANG P.C. et TUNG G. - The problem of post-necrotic cirrhosis.
Chinese Med. J. 1956, 74, p. 324.
- MACKAY I.R. - The problem of persisting destructive disease of the liver.
Gastroenterology 1961, 40, p. 617.
- MACKAY I.R. and GAJDUSEK D.C. - An auto-immuno reaction against human tissue antigens in certain acute and chronic diseases.
Arch. int. Med. 1958, 101, p. 30.
- MALLET-GUY P., FEROLDI J., EICHOLZ L. - Exemples de quelques indications de la neurectomie péri-artère hépatique dans les formes prolongées de l'hépatite virale.
Arch. Mal. App. Digest. 1959, 48, p. 213.
- MIGEON A. - Sur le rôle des virus des hépatites dans l'étiologie de certains processus cirrhotiques.
Thèse Lyon 1954.
- MIKOL Cl. - Réactions de floculation dans les affections hépatiques.
Rev. Prat. 1961, 11, 14, p. 1 454.
- MINCOU I. - L'hépatite chronique.
Rev. Int. Hépatologie 1962, 12, 4, p. 513.
- MONNET P. et SAINT-PIERRE A. - Les cirrhoses du nourrisson et de l'enfant.
Pédiatrie 1959, 14, p. 227.

- MURPHY E.S. et JOHNS R.B. - Infectious hepatitis in childhood with a special consideration of "progressive hepatitis".
J. of Pediatrics 1953, 43, 6, p. 707.
- NEEFE J.R., STOKES J. Jr. - Am. J. M. Sc. 1945, 210, 29.
- NEEZGER M.D. and CHALMERS T.C. - The treatment of acute hepatitis. Ten year follow-up study of the effects of diet and rest.
Am. J. Med. 1963, 35, p. 299.
- NEUMAN N., CARUNTU V. - Hépatites chroniques actives avec phénomènes L.E.
Rev. Inter. Hépatologie 1958, 8, p. 177.
- PARAF A. et MASSELOT J. - A propos de la corticothérapie dans les hépatites ictériques.
Cahiers R.M.F. Janv. 1964, p. 29.
- PASQUIOU G. - Les rechutes au cours du traitement des hépatites virales par les corticoïdes.
Thèse Paris 1960.
- PEGUIN J. - Modalités évolutives des transaminasémies glutamique oxalacétique et glutamique-pyruvique au cours des hépatites infectieuses.
Thèse Lyon 1960.
- PERGOLA F. - Traitement des formes chroniques des hépatites virales.
Conc. Med. 1963, 85, p. 3 515.
- PERRIN D. et coll. - Les cirrhoses infantiles.
J. de Med. Nantes 1966, 6, 1, p. 23.
- PETITOT R. - Remarques cliniques et épidémiologiques à propos de 29 cas d'hépatites virales.
Thèse Paris 1961.
- PLAUCHU M. - De l'intérêt de la réaction de floculation au Rouge colloïdal dans le diagnostic de l'hépatite mésentérique et de la cirrhose.
Rev. Lyon Med. 1954, 3, 1, p. 9.
- PORTILLO J.M. et coll. - Traitement de l'hépatite infectieuse de l'enfant par les corticoïdes.
Arch. Pediatr. Uruguay, 1962, 33, 10, p. 666.
- PRIME A. - Contribution à l'étude des cirrhoses consécutives aux hépatites virales.
Thèse Marseille 1960.
- REYNAUD et coll. - Etude comparative de l'évolution des hépatites ictériques avec ou sans corticothérapie.
Presse Med. 1964, 47, p. 2 759.
- RITIS F. de, et coll. - Biochemical laboratory tests in viral hepatitis and other diseases.
Bull. de l'O.M.S., 1965, 32, 1, p. 59.
- RODNEY R. - The diagnostic value of serum enzyme measurements.
The J. of Pediatrics, 1966, 1, p. 121.
- ROQUES L. - Pronostic lointain des hépatites aiguës bénignes.
Presse Med. 1962, 70, 7, p. 342.
- ROUX-PETITE D. - Etude de l'ammoniémie chez l'enfant dans les hépatites virales par la méthode de dialyse.
Thèse Paris 1962.

- RUGGIERI B.A. et coll. - Juvenil cirrhosis. A clinicopathologic study of 27 cases.
Am. J. Dis. Child. 1957, 94, p. 64.
- SARROUY C., CLAUSSE J. - Hépatite virale chez l'enfant.
Alg. Med. 1959, p. 557.
- SCHREIER K. - Hepatis epidemica in Kindesalter Erfahrungen bei 851 Fallen.
Dtsche Med. Wschr. 1963, 88, 20, p. 1 047.
- SCHWARZMANN V. - L'hépatite chronique.
Rev. Franç. Clin. Biol. 1965, 10, p. 28.
- SEIGNERMANN - Viral hepatitis in childhood.
Analyse in Pediatrics nov. 1965, 19, p. 4 343.
- SERINGE Ph. et coll. - Les manifestations neurologiques dans l'hépatite infectieuse.
Sem. Hop. Ann. Ped. Nov. 1961, 37, 64, p. 512.
- SHERLOCK S. - The post-hepatitis syndrome.
Lancet 1946, 251, p. 482.
- SIEGENTHALER W., ZUBER G. - Le traitement de l'hépatite épidémique par la prédnisolone.
Schweiz. Med. Woch. 1955, 85, p. 1 051.
- SMETANA - Infantile cirrhosis - An analytic review of the litterature and a report of 50 cases.
Pediatrics 1961, 28, p. 107.
- SOHIER R. - Diagnostic des maladies à virus. Hépatites à virus.
Edit. Flammarion 1964, p. 765.
- SYMPOSIUM ON VIRAL HEPATITIS- Dans the Am. J. of Med. May 1962, 32, 5, p. 657.
- TAYLOR A.R. et coll. - Am. J. Med. 1962, 32, p. 679.
- TURPIN, DARNIS et LAFOURCADE - Evolution curable sous corticothérapie de l'hépatite virale cirrhogène.
Ann. de Ped. 1957, 68, 11, p. 684.
- VACHON A. - Indications du traitement cortisonique dans les hépatites.
Rev. Lyon Med. 1956, p. 291.
- VACHON A. et coll. - Traitement des ictères infectieux prolongés par la cortisone.
Rev. Lyon. de Med. 1955, 4, p. 283.
- VACHON A., BADON, DETRY - Les cirrhoses post-ictériques.
Rev. Lyon. Med. Mars 1954.
- WEILL J.P. et SACREZ A. - Les séquelles des hépatites bénignes.
Rev. Int. Hépatologie 1961, 11, 4, p. 369.
- WYLLIE W.G. - Sequelae of infective hepatitis in children.
Lancet 1949 f f p. 553.

TABLE DES MATIERES

	Pages
INTRODUCTION	15
Rappel des données virologiques.....	17
histologiques.....	19
biologiques.....	23
CHAPITRE I - ASPECT CLINIQUE INITIAL	27
I - Données cliniques générales.....	29
II - Quelques aspects particuliers	30
CHAPITRE II - EVOLUTION CLINIQUE	35
I - Evolution immédiate	36
- guérison clinique rapide	36
- ictère aggravé	37
- formes prolongées	38
- rechutes	40
II - Evolution lointaine et les séquelles post-hépatitiques	44
- guérison.....	44
- séquelles mineures.....	44
- formes évolutives de longue durée	46
CHAPITRE III - EVOLUTION BIOLOGIQUE GENERALE	49
CHAPITRE IV - ETUDE DES FORMES EVOLUTIVES DE LONGUE DUREE... ..	53
I - Formes à minima.....	53
II - Formes sub-aiguës évolutives pseudo-cirrhogènes	59
III - Formes cirrhogènes	64
IV - Pathogénie des formes évolutives.....	68
CHAPITRE V - LA THERAPEUTIQUE	71
I - Le traitement des formes bénignes	71
II - Le traitement des formes compliquées	73
Etude comparative de 3 traitements banal	76
hormonal	76
par catalase	76
CONCLUSIONS	81
BIBLIOGRAPHIE	83

